



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

*"Ενδοκράνια αιμορραγία σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή
υπό αντιπηκτική αγωγή. Συχνότητα εμφάνισης, πρόγνωση και
διαχείριση της αντιπηκτικής αγωγής"*

υπό

ΜΟΥΜΙΝ ΧΟΥΣΕΪΝ

Ειδικευόμενου Καρδιολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 25/06/2021

Επιβλέπων:

Γεώργιος Ντάιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας, *Τμήμα Ιατρικής,*
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Γεώργιος Ντάιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας, *Τμήμα Ιατρικής,*
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2. Χαράλαμπος Μηλιώνης, Καθηγητής Παθολογίας, *Τμήμα Ιατρικής,*
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
3. Γρηγόριος Γιαμούζης, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας, *Τμήμα Ιατρικής,*
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Αναπληρωματικό μέλος:

Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, *Τμήμα Ιατρικής,*
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

***"Intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation
under anticoagulant therapy. Frequency of occurrence,
prognosis and management of anticoagulant therapy"***

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής διπλωματικής μου εργασίας, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες σε όλους όσους συνέβαλλαν στην εκπόνησή της.

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Αναπληρωτή Καθηγητή Παθολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. Γεώργιο Ντάιο που με τη διακριτική επίβλεψη και τις εύστοχες παρατηρήσεις του συνέβαλε στη συγγραφή αυτής της διπλωματικής εργασίας.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω όλους τους διδάσκοντες του προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών «Θρόμβωση και αντιθρομβωτική αγωγή» για το άριστο εκπαιδευτικό έργο καθώς και τη γραμματεία του μεταπτυχιακού προγράμματος την κα. Σακκά για την άμεση ανταπόκριση στα φοιτητικά ζητήματα και τη διάθεση συνεργασίας.

Τέλος, ευχαριστώ την οικογένειά μου για τη στήριξη και συμπαράσταση κατά τη διάρκεια των σπουδών μου αλλά και για την υπομονή τους.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η κολπική μαρμαρυγή είναι η πιο συχνή μορφή καρδιακής αρρυθμίας. Η συχνότητα και ο επιπολασμός της αυξάνεται προοδευτικά λόγω της γήρανσης του πληθυσμού και της αύξησης προσδόκιμου επιβίωσης. Οι ασθενείς αυξημένου κινδύνου χρήζουν αντιπηκτική αγωγή για πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Ωστόσο, η αντιπηκτική αγωγή μπορεί να προκαλέσει σοβαρές επιπλοκές, με την σημαντικότερη, την ενδοκράνια αιμορραγία. Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση συνοψίζει τη συχνότητα εμφάνισης, την πρόγνωση και τη διαχείριση της ενδοκράνιας αιμορραγίας σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή υπό αντιπηκτική αγωγή. Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δείχνει πως η ετήσια συχνότητα ενδοκράνιας αιμορραγίας υπό αντιπηκτική ανέρχεται σε 0,3% έως 0,6%, με τα NOACs να είναι τουλάχιστον το ίδιο αποτελεσματικά στην πρόληψη ΑΕΕ και συστημικών εμβολών και σημαντική μείωση ενδοκράνιων αιμορραγιών σε σχέση με τους VKAs. Για την αναστροφή των VKAs η χρήση των PCCs είναι προτιμότερη, ενώ στην περίπτωση των NOACs είναι προτιμότερη η χρήση των ειδικών αντιδότων που πήραν πρόσφατα έγκριση, αν και φαίνεται ότι ακόμα δεν είναι ευρέως διαθέσιμα. Ωστόσο, η πρόγνωση της ενδοκράνιας αιμορραγίας είναι πολύ κακή, με τη θνησιμότητα εντός 30-90 ημερών να κυμαίνεται από 40% έως 65%, ενώ ένα χρόνο μετά την αιμορραγία, το 75% των ασθενών είτε έχουν σοβαρή αναπηρία, είτε χάνουν τη ζωή τους. Οι μελέτες δείχνουν ότι η επανέναρξη της αντιπηκτικής αγωγής, μετά από ενδοκράνια αιμορραγία μειώνει το θρομβοεμβολικό κίνδυνο και τη θνησιμότητα χωρίς να αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο επαναιμορραγίας. Παρ' όλα αυτά, πριν την επανέναρξη είναι απαραίτητη η εξατομικευμένη και πολύ καλή αξιολόγηση του θρομβοεμβολικού και του αιμορραγικού κινδύνου. Όσον αφορά το χρόνο επανέναρξης, η διαθέσιμη βιβλιογραφία προτείνει ένα διάστημα μεταξύ 72 ωρών και 30 εβδομάδων, με τις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες να συνιστούν 2-4 εβδομάδες μετά το επεισόδιο αιμορραγίας. Η σύγκλιση του ωτίου του αριστερού κόλπου αποτελεί μια εναλλακτική επιλογή για τους ασθενείς υψηλού αιμορραγικού κινδύνου που δεν μπορούν να λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή.

Λέξεις-Κλειδιά: ενδοκράνια αιμορραγία, κολπική μαρμαρυγή, αντιπηκτική αγωγή

ABSTRACT

Atrial fibrillation is the most common form of cardiac arrhythmia. Its frequency and prevalence are gradually increasing due to the aging of the population and the increase in life expectancy. High-risk patients need anticoagulant therapy to prevent thromboembolic events. However, anticoagulant therapy can cause serious complications, most notably intracranial hemorrhage. The present literature review summarizes the incidence, prognosis and management of intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation under anticoagulant therapy. Review of the literature shows that the annual incidence of intracranial hemorrhage under anticoagulation is 0.3% to 0.6%, with NOACs being at least as effective in preventing stroke and systemic embolism and significantly reducing intracranial hemorrhage compared with VKAs. For the reversal of VKAs the use of PCCs is preferable while in the case of NOACs the use of recently approved specific antidotes is preferable, although it seems that they are not yet widely available. However, the prognosis of intracranial hemorrhage is very poor, with mortality within 30-90 days ranging from 40% to 65%, while one year after hemorrhage, 75% of patients either have a severe disability or die. Studies show that resumption of anticoagulant therapy after intracranial hemorrhage reduces thromboembolic risk and mortality without significantly increasing the risk of rebleeding. Nevertheless, before resumption, an individualized and very good assessment of the thromboembolic and hemorrhagic risk is necessary. As for the timing of resumption, the available literature suggests a window between 72 hours and 30 weeks, with the most recent guidelines recommending 2-4 weeks after the bleeding episode. Left atrial appendage closure is an alternative for patients at increased risk for bleeding who cannot receive anticoagulant therapy.

Key words: intracranial hemorrhage, atrial fibrillation, anticoagulant therapy

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	2
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	3
ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΙΣ.....	7
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ	9
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	10
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ.....	10
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	11
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ	11
1.1 Κολπική μαρμαρυγή.....	11
1.2 Ενδοκράνια αιμορραγία	15
1.2.1 Ενδοεγκεφαλική αιμορραγία	15
1.2.2 Υπαραχνοειδής αιμορραγία	18
1.2.3 Υποσκληρίδιο αιμάτωμα	19
1.2.4 Επισκληρίδιο αιμάτωμα.....	20
1.3 Αντιπηκτικά φάρμακα στην κολπική μαρμαρυγή	21
1.3.1 Ανταγωνιστές βιταμίνης Κ.....	21
Βαρφαρίνη	22
Φαινπροκουμόνη.....	22
Ασенокουμαρόλη.....	23
1.3.2 Νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά	23
Δαβιγατράνη	23
Ριβαροξαμπάνη	24
Απιξαμπάνη	25
Εδοξαμπάνη	25
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	27
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	27
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΑ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ	
ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΥΠΟ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ	28
3.1 Συχνότητα εμφάνισης ενδοκράνιας αιμορραγίας υπό αντιπηκτική	
αγωγή	28
3.1.1 Ανταγωνιστές βιταμίνης Κ.....	29
3.1.2 Δαβιγατράνη	30

3.1.3	Ριβαροξαμπάνη.....	31
3.1.4	Απιξαμπάνη	32
3.1.5	Εδοξαμπάνη.....	33
3.2	Πρόγνωση.....	36
3.3	Διαχείριση αντιπηκτικής αγωγής	38
3.3.1	Ανταγωνιστές βιταμίνης Κ.....	38
	Βιταμίνη Κ.....	39
	Φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα.....	40
	Συμπυκνωμένο προθρομβινικό σύμπλεγμα.....	42
	Ανασυνδυασμένος παράγοντας VIIa.....	44
	Κατευθυντήριες οδηγίες για αναστροφή των VKAs στην ενδοκράνια αιμορραγία	45
3.3.2	Νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά.....	47
	Μη ειδικά αντίδοτα.....	47
	Ειδικά αντίδοτα.....	50
	Κατευθυντήριες οδηγίες για αναστροφή των NOACs στην ενδοκράνια αιμορραγία	52
3.4	Επανάραξη αντιπηκτικής αγωγής	54
3.4.1	Κίνδυνος επανεμφάνισης αιμορραγίας.....	54
3.4.2	Κίνδυνος θρομβοεμβολής με τη διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής	55
3.4.3	Ισορροπία κινδύνου αιμορραγίας-θρομβοεμβολής	56
3.4.4	Χρόνος επανέναρξης αντιπηκτικής αγωγής	57
3.4.5	Σύγκλιση ωτίου αριστερού κόλπου	59
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ		62
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....		64
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....		65

ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΙΣ

AEE: Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

ΗΚΓ: Ηλεκτροκαρδιογράφημα

ΥΑ: Υπαραχνοειδής αιμορραγία

4fPCC: 4 factor prothrombin complex concentrate – 4 παραγόντων συμπυκνωμένο προθρομβινικό σύμπλεγμα

ACTIVE W: Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events

AHA: American Heart Association – Αμερικανική Καρδιολογική εταιρία

aPCC: Activated prothrombin complex concentrate – Ενεργοποιημένο συμπυκνωμένο προθρομβινικό σύμπλεγμα

aPTT: Activated partial thromboplastin time - Χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης

APOE: Απολιποπρωτεΐνη Ε

ARISTOTLE: Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation

ASA: American Stroke Association - Αμερικανική εταιρία ΑΕΕ

ATRIA Stroke Risk Score: Ιστορικό ΑΕΕ, Ηλικία (<65, 65-74, 75-84, ≥85), Γυναικείο φύλο, Σακχαρώδης διαβήτης, Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, Αρτηριακή υπέρταση, Πρωτεϊνουρία, eGFR<45

ATRIA Bleeding Risk Score: Αναιμία, Σοβαρού βαθμού νεφρική ανεπάρκεια, Ηλικία ≥75, Ιστορικό αιμορραγίας, Αρτηριακή υπέρταση

AVERROES: Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid [ASA] to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment

CHADS₂ score: Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, Αρτηριακή υπέρταση, Ηλικία ≥75, Σακχαρώδης διαβήτης, Ιστορικό ΑΕΕ

CHA₂DS₂-VASc score: Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, Αρτηριακή υπέρταση, Ηλικία (<65, 65-74, ≥75), Σακχαρώδης διαβήτης, Ιστορικό ΑΕΕ, Αγγειακή νόσος, Γυναικείο φύλο

CrCl: Creatinine clearance - Κάθαρση κρεατινίνης

dTT: Diluted thrombin time - Χρόνος αραιωμένης θρομβίνης

ECT: Ecarin clotting time – Χρόνος πήξης εκαρίνης

E-GFR: Estimated glomerular filtration rate - Εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης

EMA: European Medicines Agency – Ευρωπαϊκός οργανισμός φαρμάκων

ENGAGE-AF TIMI 48: Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation – Thrombolysis in Myocardial Infarction 48

ESC: European Society of Cardiology – Ευρωπαϊκή καρδιολογική εταιρία

EUSI: European Stroke Initiative – Ευρωπαϊκή πρωτοβουλία ΑΕΕ

FDA: Food and Drug Administration - Αμερικανικός οργανισμός τροφίμων και φαρμάκων

FFP: Fresh frozen plasma – Φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα

GCS: Glasgow Coma Scale - Κλίμακα Κώματος Γλασκώβης

HAS-BLED: Αρτηριακή υπέρταση, Νεφρική-Ηπατική δυσλειτουργία, Ιστορικό ΑΕΕ, Αιμορραγική προδιάθεση, Μεταβλητότητα INR, Ηλικία >65, Φάρμακα ή Αλκοόλ

INCH: INR Normalization in Coumadin Associated Intracerebral Haemorrhage

INR: International Normalized Ratio - Διεθνής κανονικοποιημένος λόγος

HEMORR₂HAGES: Ηπατική ή Νεφρική νόσος, Κατάχρηση αλκοόλ, Κακοήθεια, Ηλικία >75, Μειωμένος αριθμός ή λειτουργικότητα αιμοπεταλίων, Κίνδυνος επαναιμορραγίας, Αρρυθμιστη αρτηριακή υπέρταση, Αναιμία, Γενετικοί παράγοντες, Αυξημένος κίνδυνος πτώσης, Ιστορικό ΑΕΕ

LAA: Left atrial appendage - Ωτίο αριστερού κόλπου

LDL-C: Low density lipoprotein-cholesterol - Χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη-χοληστερόλη

mRs: Modified Rankin Scale - Τροποποιημένη κλίμακα Rankin

NOACs: Novel oral anticoagulants – Νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά

ORBIT score: Φύλο, Ηλικία >74, Ιστορικό αιμορραγίας, GFR <60, Αντισταμοπεταλιακή αγωγή

PCC: Prothrombin complex concentrates - Συμπυκνωμένο προθρομβινικό σύμπλεγμα

P-gp: P-glycoprotein - P-γλυκοπρωτεΐνη

PT: Prothrombin time – Χρόνος προθρομβίνης

R₂CHADS₂: Νεφρική δυσλειτουργία, Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, Ηλικία >75, Αρτηριακή υπέρταση, Σακχαρώδης διαβήτης, Ιστορικό ΑΕΕ

RE-LY: Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy

rFVIIa: recombinant Factor VIIa – Ανασυνδυασμένος παράγοντας VIIa

ROCKET AF: Rivaroxaban Once daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation

SPAF III: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial

TACO: Transfusion associated circulatory overload - Κυκλοφοριακή υπερφόρτωση που σχετίζεται με μετάγγιση

THL: Terminal half live – Τελικός χρόνος ημιζωής

TIA: Transient Ischemic Attack – Παροδικό ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

TRALI: Transfusion related acute lung injury – Οξεία πνευμονική βλάβη που σχετίζεται με μετάγγιση

TT: Thrombin time - Χρόνος θρομβίνης

TTR: Time in Therapeutic Range

VKAs: Vitamin K antagonists – Ανταγωνιστές βιταμίνης K

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1 Καταγραφή κοιλιακής μαρμαρυγής σε ΗΚΓ 12 απαγωγών. ²	11
Εικόνα 2 Ενδοεγκεφαλική αιμορραγία που απεικονίζεται με αξονική τομογραφία. ¹⁶	17
Εικόνα 3 Απεικόνιση υπαραχνοειδούς αιμορραγίας με αξονική τομογραφία. ¹⁶	19
Εικόνα 4 Υποσκληρίδια αιμορραγία που απεικονίζεται με αξονική τομογραφία. ¹⁶	20
Εικόνα 5 Απεικόνιση με αξονική τομογραφία μη τραυματικού επισκληρίδιου αιματώματος αριστερά. ²⁶	21
Εικόνα 6 Συσκευή Watchman – Μετα-ανάλυση PROTECT AF και PREVAIL ¹⁵⁸	61

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1 CHA2DS2-VASc score ¹	14
Πίνακας 2 HAS-BLED score ¹	15
Πίνακας 3 α) ICH score. β) FUNC score. ^{14,16}	17
Πίνακας 4 Τα κύρια χαρακτηριστικά και οι μελέτες των NOACs	35
Πίνακας 5 Μελέτες για όγκο αιματώματος σε ασθενείς υπό αγωγή με NOAC και VKA ⁷⁰	37
Πίνακας 6 Αναστροφή της αντιπηξίας σε ασθενείς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία σχετιζόμενη με βαρφαρίνη ⁶⁴	39
Πίνακας 7 Περίληψη κατευθυντηρίων οδηγιών για αναστροφή των VKAs σε ενδοεγκεφαλική αιμορραγία	46
Πίνακας 8 Περίληψη κατευθυντηρίων οδηγιών για αναστροφή των NOACs σε ενδοεγκεφαλική αιμορραγία	53
Πίνακας 9 Περίληψη των κατευθυντήριων οδηγιών για επανέναρξη αντιπηκτικής αγωγής μετά από ενδοκράνια αιμορραγία	59

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

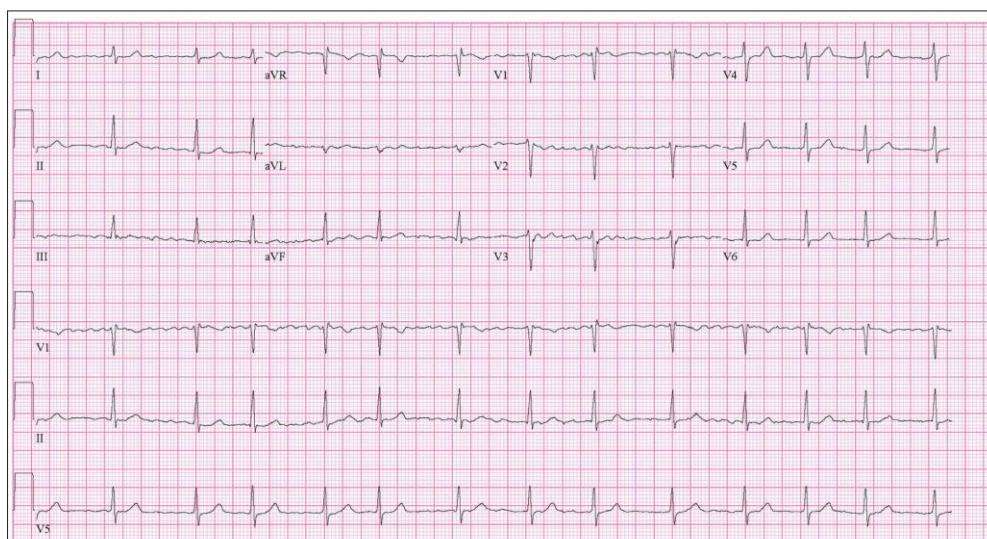
Σχήμα 1 Δυνητικά τροποποιήσιμοι και μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου για εκδήλωση κολπικής μαρμαρυγής ⁶	12
Σχήμα 2 Ο καταρράκτης της πήξης και η δράση της βαρφαρίνης και των NOACs στους παράγοντες πήξης ³⁴	26
Σχήμα 3 Διάγραμμα ροής της διαδικασίας επιλογής της βιβλιογραφίας	28
Σχήμα 4 Αλγόριθμος επανέναρξης αντιπηκτικής αγωγής μετά από ενδοκράνια αιμορραγία ¹⁴⁹	57
Σχήμα 5 Επανάληψη αντιπηκτικής αγωγής μετά από ενδοκράνια αιμορραγία ¹	58

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

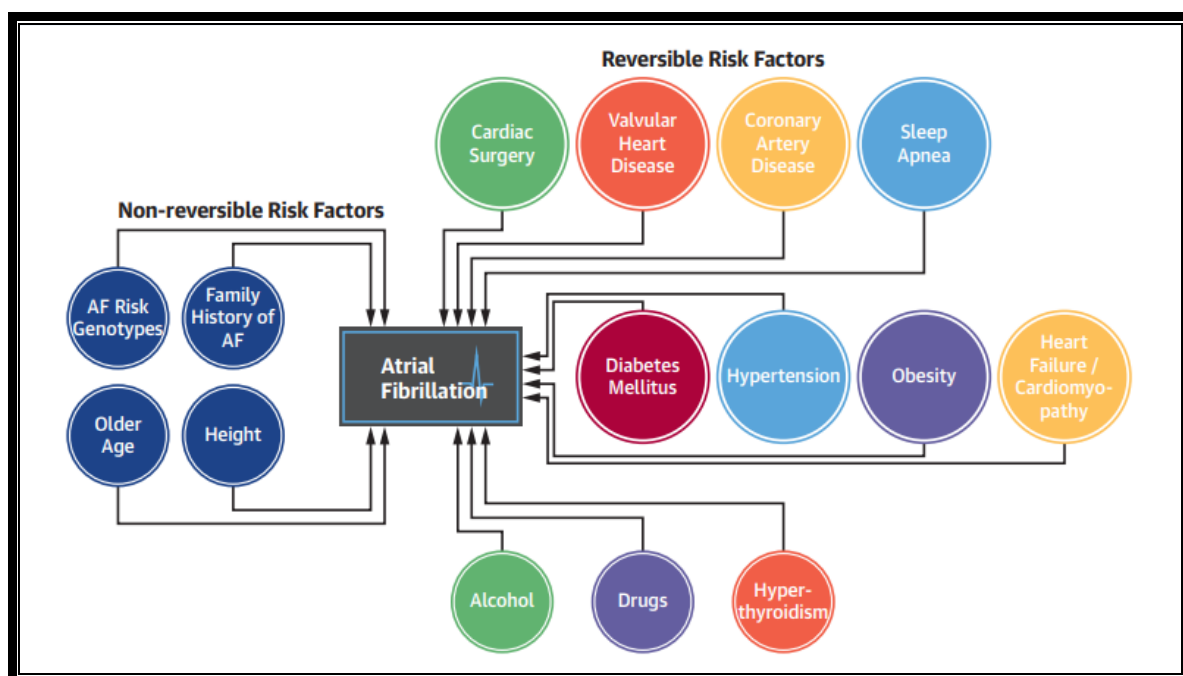
1.1 Κολπική μαρμαρυγή

Η κολπική μαρμαρυγή είναι μια υπερκοιλιακή ταχυαρρυθμία που χαρακτηρίζεται από μη συντονισμένη κολπική ηλεκτρική δραστηριότητα και κατά συνέπεια μη αποτελεσματική κολπική συστολή. Τα ηλεκτροκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά της κολπικής μαρμαρυγής περιλαμβάνουν: **i)** ακανόνιστα διαστήματα R-R **ii)** απουσία διακριτών επαναλαμβανόμενων κυμάτων P και **iii)** ακανόνιστη κολπική δραστηριότητα (Εικόνα 1).¹ Κατηγοριοποιείται περαιτέρω, ανάλογα με τον χρόνο εμφάνισης και την διάρκειά της σε **a)** πρωτοεμφανιζόμενη όταν διαγιγνώσκεται πρώτη φορά ανεξάρτητα από τη διάρκειά ή την παρουσία / σοβαρότητα των συμπτωμάτων που σχετίζονται με αυτήν **b)** παροξυσμική όταν τερματίζεται αυτόματα ή με παρέμβαση εντός 7 ημερών από την έναρξη **c)** εμμένουσα όταν έχει διάρκεια πάνω 7 μέρες **d)** εμμένουσα μακράς διάρκειας όταν έχει διάρκεια πάνω από 12 μήνες και έχει υιοθετηθεί στρατηγική ελέγχου του ρυθμού και **e)** χρόνια όταν η κολπική μαρμαρυγή έχει γίνει αποδεκτή από τον θεράπων και τον ασθενή και έχει υιοθετηθεί η στρατηγική του ελέγχου ρυθμού.¹



Εικόνα 1 Καταγραφή κολπικής μαρμαρυγής σε ΗΚΓ 12 απαγωγών.² Απουσία κυμάτων P, χαώδης κολπική δραστηριότητα, άνισα διαστήματα R-R με στενά συμπλέγματα QRS

Η κολπική μαρμαρυγή είναι η πιο συχνή μορφή καρδιακής αρρυθμίας παγκοσμίως.³ Η συχνότητα και ο επιπολασμός της αυξάνεται προοδευτικά λόγω της γήρανσης του πληθυσμού και της αύξησης προσδόκιμου επιβίωσης μαζί με χρόνια νοσήματα.^{4,5} Στην Ευρώπη ο επιπολασμός της κολπικής μαρμαρυγής το 2010 ήταν περίπου 9 εκατομμύρια στα άτομα άνω των 50 ετών και αναμένεται να αυξηθεί στα 17,9 εκατομμύρια άτομα μέχρι το 2060.^{3,4} Η ηλικία είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου και ο επιπολασμός αυξάνεται σημαντικά μετά τα 65 έτη⁴ φτάνοντας στο 10%-17% στα άτομα άνω των 80 ετών.³ Παράγοντες κινδύνου για εκδήλωση κολπικής μαρμαρυγής περιλαμβάνουν τους δυνητικά τροποποιήσιμους παράγοντες όπως η αρτηριακή υπέρταση, στεφανιαία νόσος, καρδιακή ανεπάρκεια, μυοκαρδιοπάθεια, σακχαρώδης διαβήτης, παχυσαρκία, υπνική άπνοια, υποθυρεοειδισμός, υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, φάρμακα, ακραία άσκηση και τους μη τροποποιήσιμους παράγοντες όπως η μεγάλη ηλικία, ύψος, και οικογενειακό ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής. Επίσης υπάρχουν στοιχεία ότι οι γενετικοί, μη γενετικοί, περιβαλλοντικοί ή και άλλοι μηχανισμοί στρες μπορεί να προάγουν την κολπική μαρμαρυγή⁶(Σχήμα 1).



Σχήμα 1 Δυνητικά τροποποιήσιμοι και μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου για εκδήλωση κολπικής μαρμαρυγής⁶

Η πιο σημαντική επιπλοκή της κολπικής μαρμαρυγής είναι το καρδιοεμβολικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ).^{7,8} Το 15-20% όλων των ισχαιμικών ΑΕΕ στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής σχετίζονται με την κολπική μαρμαρυγή.⁹ Οι ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή παρουσιάζουν 4 με 5 φορές αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης ισχαιμικού ΑΕΕ ενώ στους ασθενείς με βαλβιδικής αιτιολογίας κολπική μαρμαρυγή ο κίνδυνος αυξάνεται 17 φορές.^{4,8} Λόγω μη φυσιολογικής ροής αίματος μέσα στον αριστερό κόλπο που σχετίζεται με τα αποδιοργανωμένα ηλεκτρικά σήματα και απουσία συντονισμένων κολπικών συστολών, σε συνδυασμό με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και άλλες προθρομβωτικές καταστάσεις, ο θρόμβος συχνά σχηματίζεται στο ωτίο του αριστερού κόλπου (LAA). Η αποκόλληση του θρόμβου μπορεί να προκαλέσει εμβολή περιφερικών ή πιο συχνά εγκεφαλικών αρτηριών.⁷ Τα ποσοστά θνησιμότητας και αναπηρίας είναι μεγαλύτερα στα ισχαιμικά ΑΕΕ που σχετίζονται με την κολπική μαρμαρυγή σε σχέση με άλλης αιτιολογίας ΑΑΕ.^{9,10}

Η αντιπηκτική αγωγή είναι πολύ αποτελεσματική και αποτελεί το βασικό πυλώνα στην πρόληψη των καρδιοεμβολικών ΑΕΕ στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Ωστόσο, μπορεί να προκαλέσει σοβαρές επιπλοκές, με την σημαντικότερη την ενδοκράνια αιμορραγία η οποία είναι απρόβλεπτη και συχνά επιφέρει τον θάνατο ή αναπηρία. Η λήψη απόφασης για την έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής είναι σύνθετη και πρέπει να συνυπολογίζεται ο θρομβοεμβολικός κίνδυνος και ο κίνδυνος αιμορραγίας.⁸ Έχουν αναπτυχθεί πολλαπλά σκορ για την εκτίμηση κινδύνου ΑΕΕ και θρομβοεμβολής (CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc, R₂CHADS₂, ATRIA). Το 2001 αναπτύχθηκε το σκορ CHADS₂ από τα αρχικά γράμματα της συντόμευσης: συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, υπέρταση, ηλικία 75 έτη, σακχαρώδης διαβήτης, ΑΕΕ x2. Είναι ένα σκορ εύκολο στη μνημόνευση και στο υπολογισμό και χρησιμοποιήθηκε ευρέως για μια δεκαετία. Το 2010 αναπτύχθηκε το σκορ CHA₂DS₂-VASc (Πίνακας 1) ως επικαιροποίηση του προηγούμενου CHADS₂ και ο σκοπός που σχεδιάστηκε ήταν να εντοπίσει τους ασθενείς με πραγματικά χαμηλό κίνδυνο θρομβοεμβολικών επιπλοκών. Συγκεκριμένα το CHA₂DS₂-VASc διαχωρίζει επιπλέον τον κίνδυνο με βάση την ηλικία, δίνοντας 2 βαθμούς στους ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω και έναν βαθμό στους ασθενείς 65 με 74 ετών. Περιλαμβάνει επίσης την αγγειακή νόσο (στεφανιαία νόσος, ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου, περιφερική αρτηριακή νόσος, επασβέστωση αορτής) ως επιπλέον παράγοντα κινδύνου. Τέλος, αναγνωρίζει και το γυναικείο φύλο ως επιπρόσθετος παράγοντας κινδύνου μαζί με τα υπόλοιπα κλινικά χαρακτηριστικά. Σε διάφορες

αναλύσεις το CHA₂DS₂-VASc έχει αποδειχθεί ότι έχει παρόμοια ή μέτρια καλύτερη προγνωστική ικανότητα από το CHADS₂ και τα υπόλοιπα σκορ. Επί του παρόντος, έχει ενσωματωθεί στις Ευρωπαϊκές και στις Αμερικάνικες κατευθυντήριες οδηγίες ως συνιστώμενο εργαλείο διαστρωμάτωσης κινδύνου για εκδήλωση ΑΑΕ. Συγκεκριμένα, στους ασθενείς με CHA₂DS₂-VASc σκορ 1 (εκτός από το γυναικείο φύλο) (με σύσταση II B) ή παραπάνω (με σύσταση I A) συντείνεται αντιπηκτική αγωγή για μείωση κινδύνου ΑΕΕ. Σε ασθενείς με CHA₂DS₂-VASc σκορ 0 (ή μόνο γυναικείο φύλο) δεν συστήνεται αντιθρομβωτική αγωγή καθώς ο κίνδυνος για ΑΕΕ είναι αρκετά χαμηλός, ώστε το όφελος της αντιπηκτικής αγωγής πιθανότατα αντισταθμίζεται από το κίνδυνο αιμορραγίας. Συντείνεται η αντιπηκτική αγωγή με NOACs έναντι VKAs δεδομένου του ευνοϊκού προφίλ αποτελεσματικότητας και του μειωμένου κινδύνου σοβαρής αιμορραγίας.^{1,7}

CHA ₂ DS ₂ -VASc score		Points awarded	Comment
Risk factors and definitions			
C	Congestive heart failure Clinical HF, or objective evidence of moderate to severe LV dysfunction, or HCM	1	Recent decompensated HF irrespective of LVEF (thus incorporating HFrEF or HFpEF), or the presence (even if asymptomatic) of moderate-severe LV systolic impairment on cardiac imaging ³³⁵ ; HCM confers a high stroke risk ³³⁶ and OAC is beneficial for stroke reduction. ³³⁷
H	Hypertension or on antihypertensive therapy	1	History of hypertension may result in vascular changes that predispose to stroke, and a well-controlled BP today may not be well-controlled over time. ³²⁴ Uncontrolled BP - the optimal BP target associated with the lowest risk of ischaemic stroke, death, and other cardiovascular outcomes is 120 - 129/<80 mmHg. ³³⁸
A	Age 75 years or older	2	Age is a powerful driver of stroke risk, and most population cohorts show that the risk rises from age 65 years upwards. ³³⁹ Age-related risk is a continuum, but for reasons of simplicity and practicality, 1 point is given for age 65 - 74 years and 2 points for age ≥75 years.
D	Diabetes mellitus Treatment with oral hypoglycaemic drugs and/or insulin or fasting blood glucose >125 mg/dL (7 mmol/L)	1	Diabetes mellitus is a well-established risk factor for stroke, and more recently stroke risk has been related to duration of diabetes mellitus (the longer the duration of diabetes mellitus, the higher the risk of thromboembolism ³⁴⁰) and presence of diabetic target organ damage, e.g. retinopathy. ³⁴¹ Both type 1 and type 2 diabetes mellitus confer broadly similar thromboembolic risk in AF, although the risk may be slightly higher in patients aged <65 years with type 2 diabetes mellitus compared to patients with type 1 diabetes mellitus. ³⁴²
S	Stroke Previous stroke, TIA, or thromboembolism	2	Previous stroke, systemic embolism, or TIA confers a particularly high risk of ischaemic stroke, hence weighted 2 points. Although excluded from RCTs, AF patients with ICH (including haemorrhagic stroke) are at very high risk of subsequent ischaemic stroke, and recent observational studies suggest that such patients would benefit from oral anticoagulation. ^{343 – 345}
V	Vascular disease Angiographically significant CAD, previous myocardial infarction, PAD, or aortic plaque	1	Vascular disease (PAD or myocardial infarction) confers a 17 - 22% excess risk, particularly in Asian patients. ^{346 – 348} Angiographically significant CAD is also an independent risk factor for ischaemic stroke among AF patients (adjusted incidence rate ratio 1.29, 95% CI 1.08 - 1.53). ³⁴⁹ Complex aortic plaque on the descending aorta, as an indicator of significant vascular disease, is also a strong predictor of ischaemic stroke. ³⁵⁰
A	Age 65 – 74 years	1	See above. Recent data from Asia suggest that the risk of stroke may rise from age 50 - 55 years upwards and that a modified CHA ₂ DS ₂ -VASc score may be used in Asian patients. ^{351,352}
Sc	Sex category (female)	1	A stroke risk modifier rather than a risk factor. ³⁵³
Maximum score		9	

AF = atrial fibrillation; BP = blood pressure; CAD = coronary artery disease; CHA₂DS₂-VASc = Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥75 years, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, Age 65-74 years, Sex category (female); CI = confidence interval; EF = ejection fraction; HCM = hypertrophic cardiomyopathy; HF = heart failure; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; ICH = intracranial haemorrhage; LV = left ventricular; LVEF = left ventricular ejection fraction; OAC = oral anticoagulant; PAD = peripheral artery disease; RCT = randomized controlled trial; TIA = transient ischaemic attack.

Πίνακας 1 CHA₂DS₂-VASc score¹

Μερικά μοντέλα εκτίμησης κινδύνου αιμορραγίας σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή περιλαμβάνουν: HAS-BLED, HEMORR₂HAGES, ATRIA, ORBIT. Το HAS-BLED (Πίνακας 2) (υπέρταση, μη φυσιολογική ηπατική ή νεφρική λειτουργία, ΑΕΕ, αιμορραγία, μη σταθερό INR, μεγάλη ηλικία >65, φάρμακα ή αλκοόλ) έχει σημαντικά καλύτερη προγνωστική ικανότητα για μη μείζονες αιμορραγίες και ίση προγνωστική ικανότητα για μείζονες αιμορραγίες σε σύγκριση με τα υπόλοιπα μοντέλα εκτίμησης κινδύνου αιμορραγίας.⁶

Risk factors and definitions		Points awarded
H	Uncontrolled hypertension SBP >160 mmHg	1
A	Abnormal renal and/or hepatic function Dialysis, transplant, serum creatinine >200 μmol/L, cirrhosis, bilirubin > × 2 upper limit of normal, AST/ALT/ALP >3 × upper limit of normal	1 point for each
S	Stroke Previous ischaemic or haemorrhagic ^a stroke	1
B	Bleeding history or predisposition Previous major haemorrhage or anaemia or severe thrombocytopenia	1
L	Labile INR^b TTR <60% in patient receiving VKA	1
E	Elderly Aged >65 years or extreme frailty	1
D	Drugs or excessive alcohol drinking Concomitant use of antiplatelet or NSAID; and/or excessive ^c alcohol per week	1 point for each
Maximum score		9

ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; SBP = systolic blood pressure; INR = international normalized ratio; NSAID = Non-steroidal anti-inflammatory drug; TTR = time in therapeutic range; VKA = vitamin K antagonist.

^aHaemorrhagic stroke would also score 1 point under the 'B' criterion.

^bOnly relevant if patient receiving a VKA.

^cAlcohol excess or abuse refers to a high intake (e.g. >14 units per week), where the clinician assesses there would be an impact on health or bleeding risk.

© ESC 2020

Πίνακας 2 HAS-BLED score¹

1.2 Ενδοκράνια αιμορραγία

Η ενδοκράνια αιμορραγία αναφέρεται στις αιμορραγίες εκδηλώνονται εντός κρανίου, συμπεριλαμβανομένου του εγκεφαλικού παρεγχύματος και των μηνιγγικών χωρών.¹¹

1.2.1 Ενδοεγκεφαλική αιμορραγία

Η ενδοεγκεφαλική αιμορραγία (Εικόνα 2) αποτελεί περίπου το 10-20% όλων των ΑΕΕ. Είναι μια σοβαρή κατάσταση που πολύ συχνά οδηγεί σε αναπηρία ή θάνατο και είναι πιο συχνή στους Ασιάτες, ηλικιωμένους, άντρες και σε χώρες με χαμηλό ή μεσαίο εισόδημα. Τα ποσοστά θνησιμότητας είναι περίπου 40% τον πρώτο

μήνα και 54% τον πρώτο χρόνο μετά το συμβάν. Μακροχρόνια, μόνο το 12-39% των ασθενών αποκτούν λειτουργική ανεξαρτησία¹². Οι βλάβες που προκαλούνται στα μικρά αγγεία από υπερτασική αγγειοπάθεια και από εγκεφαλική αμυλοειδική αγγειοπάθεια είναι τα συχνότερα (>80%) αίτια πρόκλησης αιμορραγίας. Με μικρότερη συχνότητα (περίπου 20%) η πηγή της ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας μπορεί να είναι μεγαλύτερο αγγείο όπως στις περιπτώσεις αρτηριοφλεβωδών δυσπλασιών, σπαραγγωδών αιμαγγειωμάτων ή συριγγίων. Τα αγγεία σε των ασθενών με χρόνια υπέρταση αναπτύσσουν υπερπλασία του εσωτερικού χιτώνα με υαλίνωση στο αγγειακό τοίχωμα. Αυτό προδιαθέτει για εστιακή νέκρωση, προκαλώντας ρήξεις στο τοίχωμα του αγγείου. Η αμυλοειδική εγκεφαλική αγγειοπάθεια χαρακτηρίζεται από την εναπόθεση πεπτιδίων σε μικρά και μεσαία αγγεία του εγκεφάλου. Αυτό αποδυναμώνει τα τοιχώματα των αγγείων και τα καθιστά επιρρεπή σε αιμορραγία. Η εγκεφαλική αμυλοειδική αγγειοπάθεια εκδηλώνεται συνήθως με αυτόματη αιμορραγία στους λοβούς του εγκεφάλου. Αντίθετα, η εγκεφαλική αιμορραγία λόγω υπερτασικής αγγειοπάθειας παρουσιάζεται κυρίως στα βασικά γάγγλια, το θάλαμο και τη γέφυρα του εγκεφάλου. Οι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου για εκδήλωση ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας αποτελούν: υπέρταση, κάπνισμα, κατάχρηση αλκοόλ, χαμηλή LDLC και τριγλυκερίδια, αντιθρομβωτική αγωγή, σακχαρώδης διαβήτης, συμπαθητικομιμητικά φάρμακα. Από την άλλη πλευρά, οι μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου αποτελούν: αμυλοειδική εγκεφαλική αγγειοπάθεια, ηλικία, ανδρικό φύλο, ασιατική καταγωγή, γενετικοί (APOE), εγκεφαλικές μικροαιμορραγίες, χρόνια νεφρική νόσος¹²⁻¹⁴. Οι προγνωστικοί παράγοντες που σχετίζονται με κακή έκβαση περιλαμβάνουν χαμηλό σκορ GCS, μεγάλο όγκο αιματώματος >30ml, ενδοκοιλιακή επέκταση αιμορραγίας, υποσκληνίδια αιμορραγία, ηλικία >80, προχωρημένες αλλοιώσεις λευκής ουσίας, χρόνια νεφρική νόσος (E-GFR <60ml/min/m²), χαμηλό σωματικό βάρος και υπεργλυκαιμία κατά τη προσέλευση. Έχουν αναπτυχθεί μερικές κλίμακες διαστρωμάτωσης κινδύνου για θάνατο και αναπηρία. Το ICH score χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση του κινδύνου θανάτου εντός 30 ημερών ενώ το FUNC score για την πρόβλεψη λειτουργικής ανεξαρτησίας εντός 90 ημερών^{14,15} (Πίνακας 3).



Εικόνα 2 Ενδοεγκεφαλική αιμορραγία που απεικονίζεται με αξονική τομογραφία. Η υπέρπυκνη (φωτεινή) περιοχή αντιστοιχεί στην οξεία αιμορραγία (βέλος).¹⁶

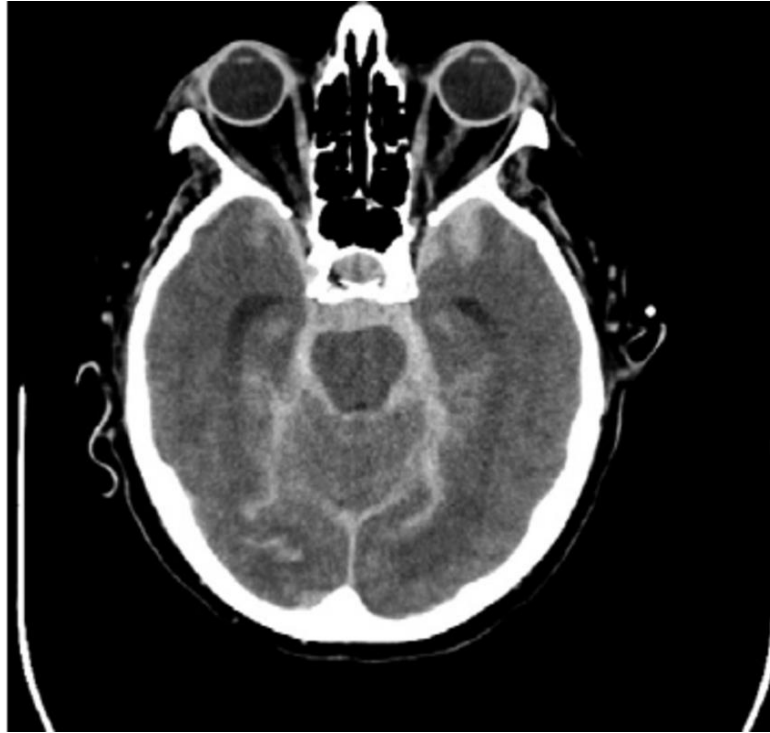
Variable	ICH Score (points)*	FUNC Score (points)*
Hematoma volume		
<30 ml	0	4
30–60 ml	1	2
>60 ml	1	0
Age		
<70 yr	0	2
70–79 yr	0	1
≥80 yr	1	0
Glasgow Coma Scale		
3–4	2	0
5–8	1	0
9–12	1	2
13–15	0	2
Hematoma location		
Lobar	0	2
Deep	0	1
Infratentorial	1	0
Intraventricular hemorrhage	1 if present	Not scored
Pre-IPH cognitive impairment	Not scored	0 if present

Definition of abbreviations: FUNC = functional outcome risk stratification scale; ICH = intracerebral hemorrhage; IPH = intraparenchymal hemorrhage.

Πίνακας 3 α) ICH score: Το ποσοστό θνησιμότητας αυξάνεται όσο αυξάνεται η βαθμολογία. Η συνολική βαθμολογία 3 συσχετίζεται με θνησιμότητα 70% τις πρώτες 30 μέρες. Ενώ η βαθμολογία >4 με σχεδόν 100% θνησιμότητα εντός 30 ημερών. **β) FUNC score:** Η πιθανότητα επανάκτησης της λειτουργικής ανεξαρτησίας αυξάνεται όσο αυξάνεται η βαθμολογία. Η βαθμολογία >7 συσχετίζεται με πιθανότητα λειτουργικής ανεξαρτησίας πάν από 70%.^{14,16}

1.2.2 Υπαραχνοειδής αιμορραγία

Η υπαραχνοειδής αιμορραγία (ΥΑ) (Εικόνα 3) ορίζεται ως εξαγγείωση αίματος στον υπαραχνοειδή χώρο, που βρίσκεται μεταξύ της αραχνοειδής και της χοριοειδής μήνιγγας, που κανονικά περιέχει τον εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Αποτελεί το 5-10% όλων των ΑΕΕ στις ΗΠΑ. Το τραύμα είναι η πιο συχνή αιτία της ΥΑ. Οι περισσότερες περιπτώσεις μη τραυματικής ΥΑ, περίπου 80% οφείλονται σε ρήξη ανευρύσματος. Άλλες αιτίες μη τραυματικής ΥΑ περιλαμβάνουν τις αρτηριοφλεβικές δυσπλασίες, αγγειίτιδες, αμυλοειδική εγκεφαλοπάθεια και τη νόσο moyamoya. Η συχνότητα εμφάνισης της ΥΑ εκτιμάται σε 2-22 περιστατικά ανά 100.000 πληθυσμού ετησίως, με το 60% των περιπτώσεων να εκδηλώνεται σε άτομα ηλικίας 40-60 ετών. Η ΥΑ έχει κακή πρόγνωση, με το περίπου 15% των ασθενών να καταλήγουν πριν φτάσουν στο νοσοκομείο, με το 25% να καταλήγουν εντός 24ώρου και με το 45% να καταλήγουν εντός 30 ημερών. Επίσης η νοσηρότητα είναι σημαντική, με το μόλις το 1/3 των ασθενών να αναρρώνουν πλήρως. Από τους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου για εκδήλωση ΥΑ, η υπέρταση και το κάπνισμα οι πιο γνωστοί και μελετημένοι. Ωστόσο η κατάχρηση αλκοόλ, χρήση κοκαΐνης και η κατανάλωση καφεΐνης μπορεί να παίζουν ρόλο. Ως μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου, το γυναικείο φύλο και το οικογενειακό ιστορικό ΥΑ σε συγγενή πρώτου βαθμού αυξάνουν τον κίνδυνο. Επίσης μερικές γενετικές ανωμαλίες όπως δρεπανοκυτταρική αναιμία, ανεπάρκεια της Α1-αντιθρυψίνης, αυτοσωμική επικρατούσα πολυκυστική νόσος των νεφρών μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο. Το βασικό κλινικό χαρακτηριστικό της ΥΑ είναι η αιφνίδιας έναρξης έντονη κεφαλαλγία. Άλλα συμπτώματα της ΥΑ αποτελούν η επιληψία, απώλεια συνείδησης, έμετος, μηνιγγισμός ή ακόμα και αιφνίδιος θάνατος. Οι τελευταίες μελέτες έχουν δείξει ότι η εκδήλωση επιληψίας και απώλειας συνείδησης κατά την έναρξη ΥΑ συσχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση. Η μέθοδος εκλογής για απεικονιστικό έλεγχο ΥΑ είναι η αξονική τομογραφία χωρίς σκιαγραφικό μέσο. Τις πρώτες ώρες μετά την εκδήλωση της ΥΑ, η αξονική τομογραφία έχει σχεδόν 100% ειδικότητα και ευαισθησία για την ανίχνευση αίματος εντός υπαραχνοειδούς χώρου.¹⁷⁻²⁰



Εικόνα 3 Απεικόνιση υπαραχνοειδής αιμορραγίας με αξονική τομογραφία. Το υπέρπυκνο (φωτεινό) σήμα αντιστοιχεί στο αίμα που γεμίζει τον υπαραχνοειδή χώρο.¹⁶

1.2.3 Υποσκληρίδιο αιμάτωμα

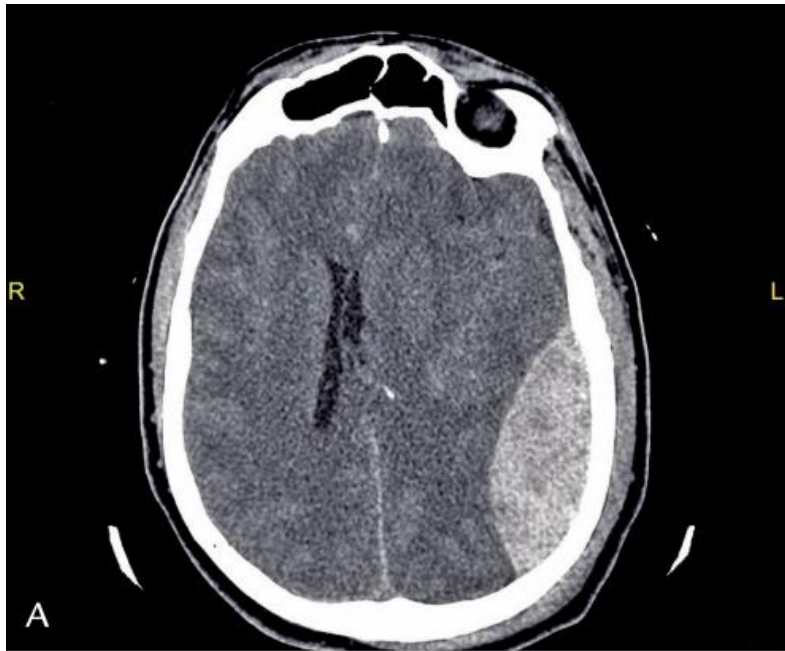
Το υποσκληρίδιο αιμάτωμα (Εικόνα 4) σχηματίζεται μεταξύ της σκληράς και της αραχνοειδής μήνιγγας, συνήθως λόγω ρήξης φλεβών που επεκτείνονται από την επιφάνεια του εγκεφάλου προς τους φλεβώδεις κόλπους. Ωστόσο εκτιμάται ότι έως και 20% με 30% των περιπτώσεων μπορεί να προκληθεί από ρήξη αρτηρίας. Στις περισσότερες περιπτώσεις το υποσκληρίδιο αιμάτωμα οφείλεται σε τραύμα (περίπου 71%). Αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί εκδηλωθεί και αυτόματα. Οι σημαντικότερες αιτίες αυτόματου υποσκληριδίου αιματώματος περιλαμβάνουν τη χρήση αντιπηκτικών ή αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων και τη ρήξη ενδοκράνιου ανευρύσματος. Λιγότερο συχνά μπορεί να προκύψει λόγω αιμορραγίας αρτηριοφλεβωδών δυσπλασιών, μηνιγγιωμάτων, μεταστάσεων, και αυτόματης ενδοκράνιας υπότασης. Η θνησιμότητα, αναφέρεται ότι διακυμαίνεται από 50% έως 90% ή ακόμη ψηλότερα σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή.^{21,22}



Εικόνα 4 Υποσκληρίδια αιμορραγία που απεικονίζεται με αξονική τομογραφία. Το υπέρπυκνο σήμα αντιστοιχεί στην αιμορραγία, που απεικονίζεται στα αριστερά. Μετατόπιση της μέσης γραμμής προς τα δεξιά.¹⁶

1.2.4 Επισκληρίδιο αιμάτωμα

Το επισκληρίδιο αιμάτωμα (Εικόνα 5) ορίζεται ως συλλογή αίματος στον χώρο μεταξύ της σκληράς μήνιγγας και εσωτερικής επιφάνειας του κρανίου και σχεδόν πάντα οφείλεται σε τραύμα. Το αιμάτωμα συνήθως σχηματίζεται μονόπλευρα, με μετωπιαία ή κροταφική εντόπιση και στις περισσότερες περιπτώσεις οφείλεται σε ρήξη κλάδων της μέσης μηνιγγικής αρτηρίας. Στο 60 με 95% των ασθενών υπάρχει και κάταγμα κρανίου. Το μη τραυματικό επισκληρίδιο αιμάτωμα είναι πολύ σπάνιο και η επίπτωσή του δεν είναι γνωστή. Οι λοιμώξεις όπως η ιγμορίτιδα και η ωτίτιδα αναφέρονται στη βιβλιογραφία ως τα συχνότερα αίτια μη τραυματικού επισκληρίδιου αιματώματος. Ωστόσο έχουν περιγραφεί και άλλες αιτίες όπως αγγειακές δυσπλασίες, διαταραχές πήξης και όγκοι που μπορεί να σχετίζονται με μη τραυματικό επισκληρίδιο αιμάτωμα.²³⁻²⁷



Εικόνα 5 Απεικόνιση με αξονική τομογραφία μη τραυματικού επισκληρίδιου αιματώματος αριστερά.²⁶

1.3 Αντιπηκτικά φάρμακα στην κολπική μαρμαρυγή

1.3.1 Ανταγωνιστές βιταμίνης K (Vitamin K antagonists, VKAs)

Οι VKAs ήταν τα πρώτα από του στόματος αντιπηκτικά που ανακαλυφθήκαν και για πάνω από 50 χρόνια χρησιμοποιήθηκαν για την πρόληψη ΑΑΕ σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και για την θεραπεία άλλων θρομβοεμβολικών νοσημάτων. Ωστόσο, η καθυστερημένη έναρξη δράσης, το στενό θεραπευτικό εύρος, η ανάγκη προσαρμογής της δοσολογίας, η ανάγκη παρακολούθησης του INR (International Normalised Ratio), η μεγάλη μεταβλητότητα μεταξύ ατόμων και οι πολυάριθμες αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και τρόφιμα δυσκολεύουν τη χρήση τους και οδήγησαν στην ανακάλυψη νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών (NOACs). Οι παράγοντες πήξης II, VII, IX και X απαιτούν καρβοξυλίωση για τη βιολογική τους δράση, με τη βιταμίνη K να λειτουργεί ως συμπάραγοντας για αυτή τη διαδικασία, ως εκ τούτου θεωρούνται βιταμινο-K εξαρτώμενοι παράγοντες πήξης. Οι VKAs αναστέλλουν την καρβοξυλίωση των βιταμινο-K εξαρτώμενων παραγόντων πήξης εμποδίζοντας τη δράση τους. Η προστατευτική δράση των VKAs προκύπτει από την επίδρασή που φέρνουν στον παράγοντα II (προθρομβίνη) που αποτελεί προϋπόθεση για το σχηματισμό θρόμβων. (Σχήμα 2) Αν και η αντιπηκτική τους δράση ξεκινά

εντός 2 ημερών, η μέγιστη αντιθρομβωτική δράση απαιτεί περίπου 6 μέρες λόγω μακράς ημίσειας ζωής της προθρομβίνης που είναι περίπου 60 με 72 ώρες. Για την παρακολούθηση της αντιπηκτικής δράσης έχει αναπτυχθεί ένα τυποποιημένο μέτρο της αντιπηκτικής ικανότητας σχετικού χαρακτήρα, το οποίο είναι γνωστό ως παγκόσμιος κανονικοποιημένος λόγος (International Normalised Ratio, INR). Ο INR παρέχεται από τον λόγο PT του μετρούμενου δείγματος (PT_{test}) προς τον PT ενός φυσιολογικού δείγματος (PT_{normal}), υψωμένο στη δύναμη ISI (International Sensitivity Index), δηλαδή $INR = (PT_{patient}/PT_{normal})^{ISI}$.²⁸ Για πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με μη βαλβιδικής αιτιολογίας κολπική μαρμαρυγή, ο στόχος για INR είναι 2-3.¹

Βαρφαρίνη

Η **βαρφαρίνη** είναι ο πιο ευρέως χρησιμοποιούμενος VKA. Είναι μια υδατοδιαλυτή χημική ένωση και όπως όλοι οι VKAs και αποτελείται από περίπου ίση αναλογία R και S ισομερών της που έχουν διαφορετικές χημικές ιδιότητες. Τα S ισομερή έχουν ταχύτερο ρυθμό κάθαρσης, αλλά είναι 2 με 5 φορές πιο ισχυρά σχέση με τα R ισομερή. Το ίδιο ισχύει για την φαινπροκουμόνη και την ασενοκουμαρόλη. Η απορρόφησή της γίνεται ταχέως από τον γαστρεντερικό σωλήνα μετά από του στόματος χορήγηση. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα επιτυγχάνεται εντός 3-9 ωρών. Σχεδόν στο σύνολο της, κυκλοφορεί στον ορό συνδεδεμένη με την αλβουμίνη. Ο μεταβολισμός της πραγματοποιείται στο ήπαρ από οξειδωτικά ένζυμα που ανήκουν στη μεγάλη οικογένεια του κυτοχρώματος 450 (CYP450), ενώ η αποβολή της από τον οργανισμό γίνεται μέσω ούρων και κοπράνων. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της βαρφαρίνης είναι περίπου 36-42 ώρες και η επίδρασή της στον οργανισμό μπορεί να διαρκέσει από 2 έως 5 μέρες.^{28,29}

Φαινπροκουμόνη

Η **φαινπροκουμόνη** είναι άλλος ένας VKA που χρησιμοποιείται πιο συχνά σε ευρωπαϊκές χώρες όπως η Γερμανία. Απορροφάται ταχέως μετά τη λήψη από το στόμα και έχει βιοδιαθεσιμότητα σχεδόν 100%. Κυκλοφορεί κατά 99% συνδεδεμένη με πρωτεΐνες στο πλάσμα και μεταβολίζεται κατά κύριο λόγο από το ένζυμο

CYP2C9. Σε αντίθεση με την βαρφαρίνη και τη ασενοκουμαρόλη των οποίων η απέκκριση εξαρτάται εξ ολοκλήρου από το μεταβολισμό, μόνο το 60% της φαιπροκουμόνης απεκκρίνεται ως μεταβολίτης. Το υπόλοιπο απεκκρίνεται σε αμετάβλητη μορφή. Κατά 65% αποβάλλεται από τα νεφρά και κατά 35% από τα κόπρανα. Ο χρόνος ημιζωής της φαιπροκουμόνης είναι πολύ μεγαλύτερος σε σύγκριση με τα υπόλοιπα κουμαρινικά και κυμαίνεται από 110 με 130 ώρες.^{28,29}

Ασενοκουμαρόλη

Η **ασενοκουμαρόλη** επίσης ανήκει στους VKA και χρησιμοποιείται σε κάποιες χώρες όπως η Γαλλία, Ιταλία και Ελλάδα. Υφίσταται ταχεία απορρόφηση μετά από του στόματος λήψη, με τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα να επιτυγχάνεται εντός 3 ωρών. Περίπου το 98% της ασενοκουμαρόλης στο πλάσμα βρίσκεται συνδεδεμένη με πρωτεΐνες και ο μεταβολισμός της να λαμβάνει χώρο στο ήπαρ με το ένζυμο CYP2C9 να παίζει τον κύριο ρόλο. Παρόμοια με τη βαρφαρίνη, σχεδόν όλη η ποσότητα της ασενοκουμαρόλης αποβάλλεται ως μεταβολίτης στα ούρα ή στα κόπρανα, 65% και 35% αντίστοιχα. Η ασενοκουμαρόλη συγκριτικά με τα υπόλοιπα κουμαρινικά έχει τον μικρότερο χρόνο ημίσειας ζωής, περίπου 2-7 ώρες.^{28,29}

1.3.2 Νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (Novel oral anticoagulants, NOACs)

Τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά αντιπροσωπεύουν μια νέα ομάδα φαρμάκων, άμεσα δρώντων σε ένα συγκεκριμένο παράγοντα πήξης, είτε στη θρομβίνη είτε στον ενεργοποιημένο παράγοντα Xa.³⁰ (Σχήμα 2) Για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή, έχουν λάβει έγκριση 4 NOACs: Δαβιγατράνη, Ριβαροξαμπάνη, Απιξμπάνη και Εδοξαπάνη.³¹

Δαβιγατράνη

Η **δαβιγατράνη** είναι το πρώτο NOAC που πήρε έγκριση για χρήση. Εγκρίθηκε το 2008 από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων βασιζόμενη στην

τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy) που σύγκρινε τη βαρφαρίνη με τη δαβιγατράνη. Η δαβιγατράνη είναι ένας άμεσος αναστολέας της θρομβίνης (παράγοντας IIa), τόσο της ελεύθερης όσο και της δεσμευμένης και έτσι εμποδίζοντας την μετατροπή του ινωδογόνου σε ινική αποτρέπει τον σχηματισμό θρόμβου.³⁰ Είναι προφάρμακο και από του στόματος βιοδιαθεσιμότητά είναι περίπου 6%. Μετά τη χορήγηση μετατρέπεται από εστεράσες γρήγορα και πλήρως σε ενεργή της μορφή και τα επίπεδά της στο πλάσμα κορυφώνονται μετά από 2 ώρες. Ο χρόνος ημιζωής της δαβιγατράνης είναι 14 με 17 ώρες και αποβάλλεται κυρίως από τα νεφρά, σε ποσοστό 80% και το υπόλοιπο μεταβολίζεται στο ήπαρ. Εμφανίζει προβλέψιμη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική με μικρή επίδραση της τροφής.^{32,33} Δεδομένου ότι η δαβιγατράνη αποτελεί υπόστρωμα του συστήματος μεταφοράς της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gr), τα φάρμακα που επηρεάζουν το σύστημα της P-gr (όπως κινιδίνη, βεραπαμίλη, αμιωδαρόνη, ριφαμπικίνη) επηρεάζουν και τη φαρμακοκινητική της δαβιγατράνης.^{34,35} Η δοσολογία σε ασθενείς με CrCl>50 mL/min είναι 150 mg από του στόματος, δυο φορές την ημέρα. Σε ασθενείς με CrCl= 30-50 mL/min 110 mg ή 150 mg από του στόματος, δυο φορές την ημέρα.³¹

Ριβαροξαμπάνη

Η **ριβαροξαμπάνη** είναι το δεύτερο φάρμακο της κατηγορίας που πήρε έγκριση το 2008 και βασίστηκε στην τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή ROCKET AF (Rivaroxaban Once daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation).³⁰ Είναι ένας άμεσος αναστολέας του παράγοντα Xa με περίπου 80% από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα επιτυγχάνεται εντός 2-3 ωρών μετά τη χορήγηση και ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της είναι 7-11 ώρες. Η ριβαροξαμπάνη αποβάλλεται από τον οργανισμό με 2 τρόπους. Το 1/3 αποβάλλεται ως αμετάβλητο φάρμακο στα ούρα. Τα 2/3 μεταβολίζονται στο ήπαρ, από τα οποία το μισό αποβάλλεται από τα νεφρά και το υπόλοιπο μισό μέσω της οδού των χοληφόρων. Η συγχορήγηση με τους ισχυρούς αναστολείς τόσο του CYP3A4 όσο και της P-gr αντενδείκνυνται επειδή αυξάνουν τις συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο πλάσμα.^{32,35,36} Η δοσολογία σε ασθενείς με CrCl>50 mL/min είναι 20 mg από του

στόματος, μια φορά την ημέρα, ενώ σε ασθενείς με CrCl= 15-50 mL/min είναι 15 mg από του στόματος, μια φορά την ημέρα.³¹

Απιξαμπάνη

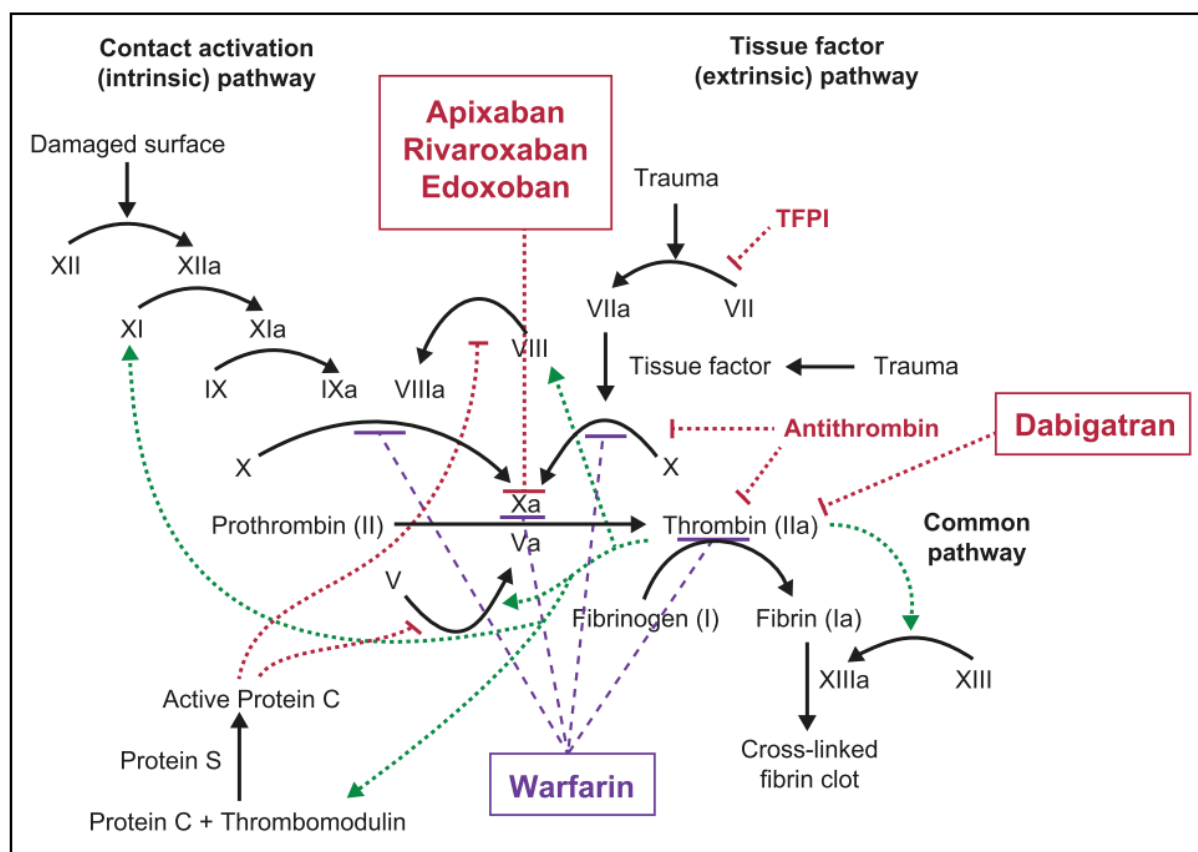
Η **απιξαμπάνη** είναι άλλο ένα NOAC που είναι αναστρέψιμος και άμεσος ανταγωνιστής του παράγοντα Xa (ελεύθερου και δεσμευμένου) και είναι το τρίτο NOAC που πήρε έγκριση το 2011 βασιζόμενη στην τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). Απορροφάται πολύ γρήγορα μετά από του στόματος χορήγηση. Η βιοδιαθεσιμότητά του είναι περίπου 66% και δεν επηρεάζεται από την τροφή. Η μέγιστη συγκέντρωσή της στο πλάσμα επιτυγχάνεται σε 1-3 ώρες και με το χρόνο ημιζωής να είναι 8 με 15 ώρες. Σε σύγκριση με τα υπόλοιπα NOACs, και τη ριβαροξαμπάνη, η απιξαμπάνη έχει την χαμηλότερη νεφρική κάθαρση, σε ποσοστό 25%. Όπως και η ριβαροξαμπάνη, η απιξαμπάνη μεταβολίζεται στο ήπαρ μέσω CYP3A4, σε ποσοστό 75%. Για αυτό το λόγο, οι επαγωγείς και οι αναστολείς του CYP3A4 και της P-gp μπορεί να επηρεάσουν τη φαρμακοκινητική της απιξαμπάνης.^{30,35,37} Η δοσολογία σε ασθενείς με CrCl>30 mL/min είναι 5 mg από του στόματος, 2 φορές την ημέρα και σε ασθενείς με CrCl= 15-30 mL/min είναι 2,5 mg από του στόματος, 2 φορές την ημέρα. Ωστόσο, οι ασθενείς με 2 από τα παρακάτω χαρακτηριστικά πρέπει να λαμβάνουν τη μειωμένη δοσολογία, 2,5 mg δυο φορές την ημέρα.

- Ηλικία > 80 χρόνων
- Σωματικό βάρος < 60 kg
- Κρεατινίνη ορού >1,5 mg/dL (133mmol/L)³¹

Εδοξαμπάνη

Η **εδοξαμπάνη** είναι το τέταρτο NOAC που πήρε έγκριση για κλινική χρήση μετά την τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή ENGAGE-AF TIMI 48 (Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation - Thrombolysis in Myocardial Infarction 48). Είναι ένας άμεσος, επιλεκτικός και αναστρέψιμος αναστολέας του παράγοντα Xa. Αναστέλλει τόσο τον ελεύθερο όσο και το δεσμευμένο παράγοντα Xa. Μετά από του στόματος χορήγηση η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα επιτυγχάνεται εντός 2 ωρών και η βιοδιαθεσιμότητά της

είναι ~60% και δεν επηρεάζεται από την τροφή. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της εδοξαμπάνης είναι περίπου 9-11 ώρες. Περίπου το 35% της συνολικής χορηγούμενης από του στόματος δόσης απεκκρίνεται μέσω των νεφρών, ενώ το υπόλοιπο 65% αποβάλλεται με τα κόπρανα. Η εδοξαμπάνη μεταβολίζεται μέσω CYP3A4 και αποτελεί επίσης υπόστρωμα της P-gr. Τα φάρμακα που επηρεάζουν αυτά τα συστήματα θα επηρεάσουν και τη φαρμακοκινητική της εδοξαμπάνης.^{35,38} Η δοσολογία σε ασθενείς με CrCl>50 mL/min είναι 60 mg από του στόματος, μια φορά την ημέρα, ενώ σε ασθενείς με CrCl= 15-50 mL/min είναι 30 mg από του στόματος, μια φορά την ημέρα. Επίσης οι ασθενείς με σωματικό βάρος κάτω των 60 kg και ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς της P-gr πρέπει να λαμβάνουν τη μειωμένη δόση των 30 mg.³¹



Σχήμα 2 Ο καταρράκτης της πήξης και η δράση της βαρφαρίνης και των NOACs στους παράγοντες πήξης³⁴

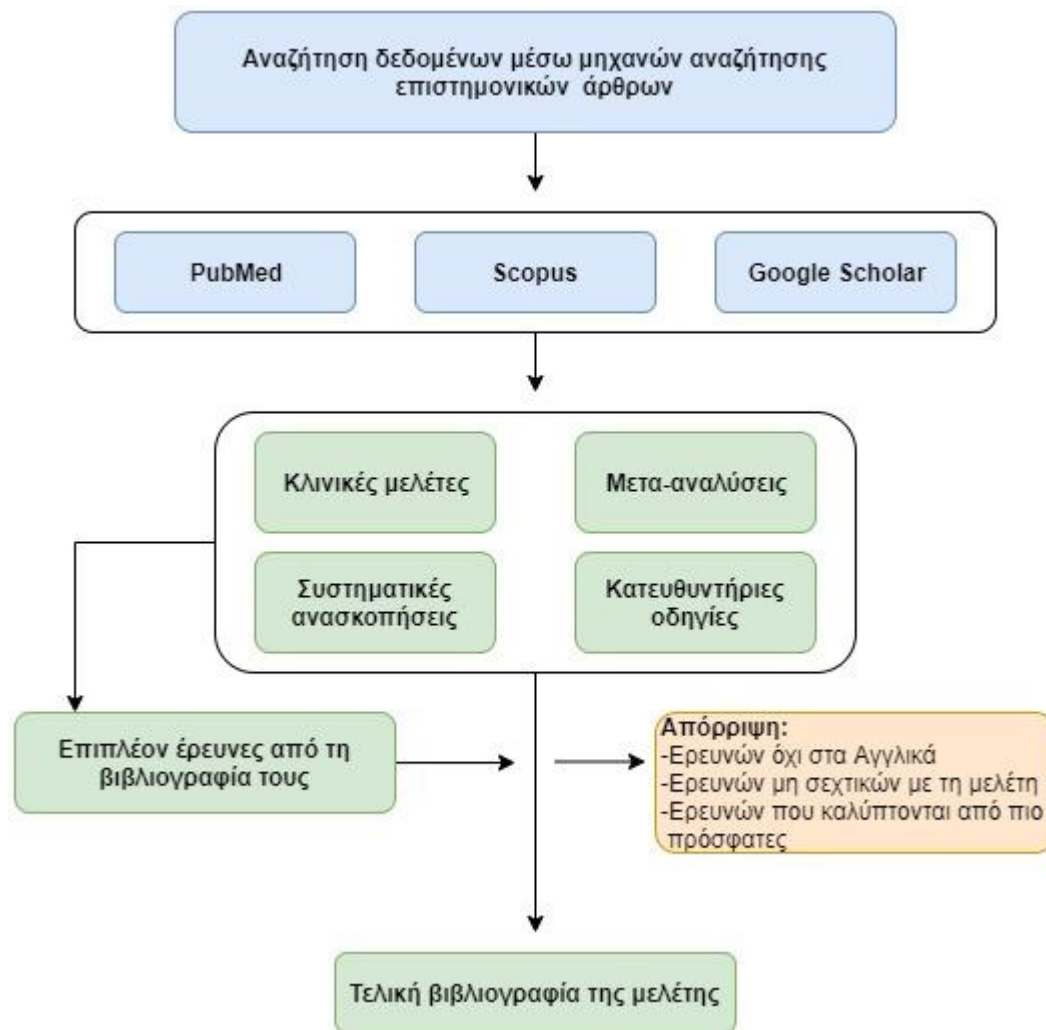
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή αποτελεί μια βιβλιογραφική ανασκόπηση. Η αναζήτηση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε μέσω μηχανών αναζήτησης επιστημονικών άρθρων, όπως PubMed, Scopus και Google Scholar.

Για την αναζήτηση των άρθρων χρησιμοποιήθηκαν οι παρακάτω λέξεις-κλειδιά, μεμονωμένα ή σε συνδυασμό μεταξύ τους: “atrial fibrillation”, “intracranial hemorrhage”, “intracranial bleeding”, “intracerebral hemorrhage”, “intracerebral bleeding”, “hematoma”, “anticoagulation”, “VKA”, “warfarin”, “NOAC”, “DOAC”, “dabigatran”, “rivaroxaban”, “apixaban”, “edoxaban”, “risk factors” “prevalence”, “incidence”, “prognosis”, “outcome”, “treatment”, “management”, “anticoagulation reversal”, “specific antidote”, “non-specific antidote”, “resumption anticoagulation”, “restarting anticoagulation”, “left atrial appendage closure”, “left atrial appendage exclusion”, “guidelines”.

Εντοπίστηκαν και συλλέχθηκαν κλινικές μελέτες, συστηματικές ανασκοπήσεις, μετα-αναλύσεις και κατευθυντήριες οδηγίες κρατικών, διεθνών και επιστημονικών φορέων. Στη συνέχεια, με βάση την περίληψή τους έγινε η ανάλυση και ο διαχωρισμός τους. Από αυτά τα άρθρα, αποκλείστηκαν εκείνα που δεν ήταν γραμμένα στην Αγγλική γλώσσα. Ταξινομήθηκαν κατά το βαθμό συσχέτισης με το θέμα της παρούσας διατριβής και μελετήθηκαν αναλυτικά. Επίσης έγινε αναζήτηση στη βιβλιογραφία αυτών των άρθρων για εντοπισμό επιπλέον μελετών που μπορεί να μην εντοπίστηκαν κατά την αρχική αναζήτηση. Σε περίπτωση αλληλοεπικάλυψης δύο ή περισσότερων άρθρων πάνω στο ίδιο αντικείμενο, προτιμήθηκαν τα πιο πρόσφατα δημοσιευμένα προς αύξηση της αξιοπιστίας αυτής της εργασίας (Σχήμα 3).



Σχήμα 3 Διάγραμμα ροής της διαδικασίας επιλογής της βιβλιογραφίας

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΑ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΥΠΟ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

3.1 Συχνότητα εμφάνισης ενδοκράνιας αιμορραγίας υπό αντιπηκτική αγωγή

Η συχνότητα εμφάνισης ενδοκράνιας αιμορραγίας είναι υψηλότερη σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή. Με την αύξηση της συχνότητας εμφάνισης της κολπικής μαρμαρυγής λόγω γήρανσης του πληθυσμού, αναμένεται τα επόμενα χρόνια, να αυξηθεί και η συχνότητα της ενδοκράνιας αιμορραγίας.³⁹ Ακολουθούν οι μελέτες των αντιπηκτικών φαρμάκων.

3.1.1 Ανταγωνιστές βιταμίνης K (Vitamin K antagonists, VKAs)

Για πολλές δεκαετίες η βαρφαρίνη ήταν η μοναδική επιλογή για την πρόληψη των ΑΕΕ. Μια μετα-ανάλυση που σύγκρινε την προσαρμοσμένη δόση της βαρφαρίνης έναντι εικονικού φαρμάκου, συμπεριελάμβανε 6 κλινικές δοκιμές. Οι συμμετέχοντες στις κλινικές δοκιμές ήταν 2900, με μέση ηλικία 69 έτη (περίπου 20% >75 ετών). Το 29% των ασθενών ήταν γυναίκες, το 45% είχαν αρτηριακή υπέρταση και το 20% είχαν ιστορικό ΑΕΕ ή παροδικού ισχαιμικού ΑΕΕ (Transient Ischemic Attack, TIA). Ο μέσος όρος του INR που επιτεύχθηκε κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών, κυμαινόταν από 2 έως 2.9. Η διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών ήταν από 1,2 έως 2,3 έτη (κατά μέσο όρο 1,6 έτη για τον κάθε ασθενή). Η μετα-ανάλυση έδειξε ότι με την προσαρμοσμένη δοσολογία βαρφαρίνης ο σχετικός κίνδυνος για ΑΕΕ ήταν χαμηλότερος κατά 62% (95% CI, 48% έως 72%). Αυτό το αποτέλεσμα ήταν στατιστικά σημαντικό σε τέσσερις επιμέρους κλινικές δοκιμές. Η συχνότητα της ενδοκράνιας αιμορραγίας κατά μέσο όρο ήταν 0,3% ετησίως σε αυτούς που ελάμβαναν βαρφαρίνη και σε αυτούς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο ήταν 0,1% ετησίως. Αλλά αυτή διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική.⁴⁰ Μια άλλη μετα-ανάλυση που συμπεριελάμβανε 12 κλινικές δοκιμές με 11748 συμμετέχοντες, σύγκρινε την προσαρμοσμένη δόση βαρφαρίνης με αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 70 έτη, το 38% ήταν γυναίκες και το 23% είχαν ιστορικό ΑΕΕ ή TIA. Σε αυτή τη μετα-ανάλυση η βαρφαρίνη συσχετίστηκε με 37% (CI, 23% -48%) μείωση των ΑΕΕ. Αλλά κίνδυνος για μείζων και ενδοκράνια αιμορραγία ήταν διπλάσιος. Ωστόσο η συχνότητα αυτών των επιπλοκών ήταν 0,2% ανά έτος.⁴¹ Στην τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή ACTIVE W (Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events) εντάχθηκαν 6706 άτομα που είχαν κοιλιακή μαρμαρυγή, συν ένα ή παραπάνω παράγοντα κινδύνου για ΑΕΕ. Με τυχαία επιλογή στους 3371 ασθενείς χορηγήθηκε από του στόματος αντιπηκτική αγωγή με στόχο INR 2-3 και στους 3335 ασθενείς χορηγήθηκε κλοπιδογρέλη 75 mg την ημέρα συν ασπιρίνη 75-100 mg την ημέρα. Η μελέτη σταμάτησε πρόωρα λόγω ξεκάθαρης ανωτερότητας από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής στην πρόληψη ΑΕΕ. Η συχνότητα μείζονων αιμορραγιών ήταν παρόμοια και στις 2 ομάδες. Ωστόσο, οι ελάσσονες και οι συνολικές αιμορραγίες ήταν σημαντικά

αυξημένες στην ομάδα κλοπιδογρέλης-ασπιρίνης σε σχέση με την ομάδα που ελάμβανε από του στόματος αντιπηκτική αγωγή. Οι ενδοκράνιες αιμορραγίες, συμπεριλαμβανομένου και του υποσκληρίδιου αιματώματος ήταν πιο συχνές στην ομάδα από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής σε σχέση με την ομάδα κλοπιδογρέλης-ασπιρίνης. (21 έναντι 11, $p=0,08$).⁴² Σε μια άλλη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, τη SPAF III (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial) τυχαιοποιήθηκαν 1044 ασθενείς με κολλική μαρμαρυγή και τουλάχιστον 1 παράγοντα κινδύνου για θρομβοεμβολή, να λαμβάνουν είτε το συνδυασμό χαμηλής σταθερής δόσης βαρφαρίνης (INR: 1,2-1,5 για αρχική δόση προσαρμογής) και ασπιρίνης 325 mg την ημέρα, είτε προσαρμοσμένη δόση βαρφαρίνης με στόχο INR 2-3. Η δοκιμή ήταν ανοιχτή (open-labeled) και σταμάτησε μετά από μέση παρακολούθηση 1,1 ετών όταν αποδείχτηκε η σημαντική υπεροχή της προσαρμοσμένης δόσης της βαρφαρίνης έναντι του συνδυασμού στην πρόληψη ΑΕΕ. Η συχνότητα των μείζονων αιμορραγιών δεν διέφερε μεταξύ 2 ομάδων. Από τις 13 μείζονες αιμορραγίες στην ομάδα συνδυασμού, οι 5 ήταν ενδοκράνιες (3 θανατηφόρες). Από τις 12 μείζονες αιμορραγίες στην ομάδα προσαρμοσμένης δόσης βαρφαρίνης, οι 3 ήταν ενδοκράνιες (2 θανατηφόρες).⁴³

Το επιθυμητό εύρος του INR είναι 2-3^{43,44} και τα οφέλη της βαρφαρίνης εξαρτώνται από το χρόνο εντός θεραπευτικού εύρους (Time in Therapeutic Range, TTR)⁴⁵. Οι μελέτες δείχνουν ότι το χαμηλό TTR συσχετίζεται τόσο με ισχαιμικά ΑΕΕ, όσο και με αιμορραγικά συμβάντα.^{46,47} Ωστόσο, σε μια μελέτη ασθενών υπό αντιπηκτική αγωγή φάνηκε ότι περίπου τις μισές φορές, οι ασθενείς ήταν εκτός θεραπευτικού στόχου και η ανταπόκριση για αυτές τις εκτός στόχου τιμές δεν ήταν πάντα έγκαιρη.⁴⁸

3.1.2 Δαβιγατράνη

Η τυχαιοποιημένη μελέτη RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy) σχεδιάστηκε για να συγκρίνει τις 2 δοσολογίες της δαβιγατράνης, 110 mg και 150 mg που χορηγήθηκαν τυφλά 2 φορές την ημέρα, με την ανοιχτή χορήγηση προσαρμοσμένης δοσολογίας βαρφαρίνης με στόχο INR 2-3 σε ασθενείς με μη βαλβιδικής αιτιολογίας κολλική μαρμαρυγή και αυξημένο κίνδυνο για ΑΕΕ. Στη μελέτη εντάχθηκαν 18113 ασθενείς με CHADS₂ score κατά μέσο όρο

2,1 και η μέση διάρκεια παρακολούθησής τους ήταν 2 χρόνια. Το πρωτεύων καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το ΑΕΕ ή συστηματική εμβολή, ενώ το πρωτεύων καταληκτικό σημείο ασφάλειας ήταν η μείζον αιμορραγία. ΑΕΕ ή συστηματική εμβολή εμφανίστηκε σε 182 ασθενείς στην ομάδα δαβιγατράνης 110 mg (1,53% ανά έτος), σε 134 ασθενείς στην ομάδα δαβιγατράνης 150 mg (1,11% ανά έτος) και σε 199 ασθενείς στην ομάδα βαρφαρίνης (1,69% ανά έτος). Και οι δύο δοσολογίες της δαβιγατράνης δεν ήταν κατώτερες από τη βαρφαρίνη ($P < 0,001$). Η δοσολογία 150 mg της δαβιγατράνης ήταν ανώτερη από τη βαρφαρίνη (σχετικός κίνδυνος 0,66, 95% CI, 0,53-0,82, $P < 0,001$) αλλά όχι και η δοσολογία των 110 mg (σχετικός κίνδυνος 0,91, 95% CI, 0,74-1,11, $P = 0,34$). Η συχνότητα αιμορραγικού ΑΕΕ ήταν 0,38% ανά έτος στην ομάδα της βαρφαρίνης, σε σύγκριση με 0,12% ανά έτος στην ομάδα δαβιγατράνης 110 mg (σχετικός κίνδυνος 0,31, 95% CI, 0,17-0,56, $P < 0,001$) και 0,10% ανά έτος στην ομάδα δαβιγατράνης 150 mg (σχετικός κίνδυνος 0,26, 95% CI, 0,14-0,49, $P < 0,001$). Η συχνότητα μείζων αιμορραγίας ήταν 3,36% ανά έτος στην ομάδα της βαρφαρίνης σε σύγκριση με την ομάδα δαβιγατράνης 110 mg που ήταν 2,71% ανά έτος (σχετικός κίνδυνος 0,80, 95% CI, 0,69-0,93, $P = 0,003$) και δαβιγατράνης 150 mg που ήταν 3,11% ανά έτος (σχετικός κίνδυνος 0,93, 95% CI, 0,81-1,07, $P = 0,31$). Η συχνότητα ενδοκράνιας αιμορραγίας ήταν υψηλότερη στην ομάδα βαρφαρίνης (0,74% ανά έτος) σε σχέση και με την ομάδα δαβιγατράνης 110 mg (0,23% ανά έτος, $P < 0,001$) και με την ομάδα δαβιγατράνης 150 mg (0,30% ανά έτος, $P < 0,001$) ενώ μεταξύ 2 ομάδων δαβιγατράνης δεν υπήρχε σημαντική διαφορά ($P = 0,28$). Στις ενδοκράνιες αιμορραγίες συμπεριελήφθησαν τα αιμορραγικά ΑΕΕ, οι υποσκληρίδιες και οι υπαραχνοειδείς αιμορραγίες.⁴⁹

3.1.3 Ριβαροξαμπάνη

Η ριβαροξαμπάνη μελετήθηκε με τη ROCKET AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation), η οποία ήταν μια διπλή τυφλή πολυκεντρική μελέτη 14264 ασθενών με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή, η μέση ηλικία των οποίων ήταν 73 έτη και η μέση παρακολούθηση ήταν πάνω 2 χρόνια. Η μελέτη συνέκρινε τη μονή δόση ριβαροξαμπάνης 20 mg (15 mg στους ασθενείς με CrCl= 30-49 mL/min) με την προσαρμοσμένη δόση βαρφαρίνης με

στόχο INR 2-3. Τα άτομα με CrCl <30 mL/min αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Οι ασθενείς της ROCKET AF είχαν μεγαλύτερη ηλικία και μεγαλύτερο CHADS₂ score (μέσος όρος 3,5) σε σύγκριση με τις υπόλοιπες τυχαιοποιημένες μελέτες των NOACs. Το πρωτεύων καταληκτικό σημείο, ΑΕΕ ή συστηματική εμβολή παρουσιάστηκε σε 188 ασθενείς στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης (1,7% ανά έτος), και σε 241 ασθενείς στην ομάδα της βαρφαρίνης (2,2% ανά έτος) ($P < 0.001$ για μη κατωτερότητα). Τα ποσοστά μείζονων αιμορραγιών ήταν παρόμοια στις ομάδες ριβαροξαμπάνης και βαρφαρίνης (3,6% και 3,4%, αντίστοιχα, $P = 0,58$). Η συχνότητα ενδοκράνιας αιμορραγίας ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης σε σχέση με την ομάδα της βαρφαρίνης (0,5% έναντι 0,7% ανά έτος, HR 0,67, 95% CI, 0,47 έως 0,93, $P = 0,02$). Η μείζων αιμορραγία από το γαστρεντερικό σύστημα ήταν συχνότερη στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης, με 224 επεισόδια αιμορραγίας (3,2%), σε σύγκριση με 154 συμβάντα στην ομάδα βαρφαρίνης (2,2%, $P < 0,001$).⁵⁰

3.1.4 Απιξαμπάνη

Στη διπλή τυφλή μελέτη AVERROES (Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid [ASA] to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment) συγκρίθηκε η απιξαμπάνη με την ασπιρίνη σε ασθενείς που δεν μπορούσαν να λαμβάνουν VKAs. Στη μελέτη εντάχθηκαν 5599 ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή με μέσο CHADS₂ score 2. Σε δύο διαφορετικές ομάδες χορηγήθηκαν απιξαμπάνη 5 mg δύο φορές την ημέρα ή ασπιρίνη 81-324 mg την ημέρα και οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν κατά μέσο όρο 1,1 χρόνια. Η δόση της απιξαμπάνης μειώθηκε στα 2,5 mg δύο φορές την ημέρα, σε ασθενείς με 2 από τα 3 χαρακτηριστικά: ηλικία μεγαλύτερη των 80 ετών, βάρος μικρότερο από 60 kg ή κρεατινίνη ορού υψηλότερη από 1,5 mg/dL. Η μελέτη διακόπηκε πρόωρα λόγω ξεκάθαρης ανωτερότητας της απιξαμπάνης, με κατά 50% μείωση των ΑΕΕ ή συστηματικών εμβολών χωρίς σημαντική αύξηση μείζονων αιμορραγιών. Η συχνότητα ΑΕΕ ή συστηματικής εμβολής στην ομάδα της απιξαμπάνης ήταν 1,6% ανά έτος και στην ομάδα ασπιρίνης 3,7% ανά έτος (HR 0.45, 95% CI, 0.32-0.62, $P < 0.001$). Η συχνότητα μείζονων αιμορραγιών ήταν παρόμοια, 1,4% ανά έτος στην ομάδα απιξαμπάνης και 1,2% στην ομάδα ασπιρίνης ($P = 0.57$).

Στην ομάδα της απιξαμπάνης παρουσιάστηκαν 11 ενδοκράνιες αιμορραγίες (0,4% ανά έτος) και στην ομάδα ασπιρίνης 13 (0,4% ανά έτος, $P = 0,69$).⁵¹

Η απιξαμπάνη συγκρίθηκε με τη βαρφαρίνη στη διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 18201 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή μη βαλβιδικής αιτιολογίας, με μέσο CHADS₂ score 2,1. Η διάρκεια παρακολούθησης ασθενών κατά μέσο όρο ήταν 1,8 χρόνια. Στη μια ομάδα ασθενών χορηγήθηκε απιξαμπάνη 5 mg δύο φορές την ημέρα και στην άλλη χορηγήθηκε προσαρμοσμένη δόση βαρφαρίνης με στόχο INR 2-3. Στους ασθενείς με 2 από τα 3 χαρακτηριστικά: ηλικία μεγαλύτερη των 80 ετών, βάρος μικρότερο από 60 kg ή κρεατινίνη ορού υψηλότερη από 1,5 mg/dL, χορηγήθηκε η δόση των 2,5 mg δύο φορές την ημέρα. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας που ήταν AEE ή συστηματική εμβολή παρουσιάστηκε σε 212 ασθενείς που ελάμβαναν απιξαμπάνη (1,27% ανά έτος) και σε 265 ασθενείς που ελάμβαναν βαρφαρίνη (1,60% ανά έτος) (HR 0.79, 95% CI, 0.66-0.95, $P < 0.001$ για μη κατωτερότητα και $P = 0.01$ για ανωτερότητα). Η συχνότητα των αιμορραγικών AEE ήταν κατά 49% χαμηλότερη στην ομάδα απιξαμπάνης σε σύγκριση με την ομάδα βαρφαρίνης. Οι θάνατοι οποιασδήποτε αιτιολογίας ήταν λιγότεροι στην ομάδα απιξαμπάνης, απ' ότι της βαρφαρίνης (3,52% έναντι 3,94% ανά έτος, $P = 0.047$). Μείζων αιμορραγία εμφανίστηκε σε 327 ασθενείς στην ομάδα απιξαμπάνης (2,13% ανά έτος) σε σύγκριση με 463 ασθενείς στην ομάδα βαρφαρίνης (3,09% ανά έτος) (HR 0.69, 95% CI, 0.60-0.80, $P < 0.001$). Η συχνότητα ενδοκράνιας αιμορραγίας ήταν χαμηλότερη στην ομάδα της απιξαμπάνης με 0,33% ανά έτος σε σχέση με την ομάδα της βαρφαρίνης που ήταν 0.80% ανά έτος (HR 0.42, 95% CI, 0.30-0.58, $P < 0.001$). Συνοπτικά η απιξαμπάνη σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο για AEE ή συστηματική εμβολή κατά 21%, τις μείζονες αιμορραγίες κατά 31%, και τους θανάτους κατά 11%.⁵²

3.1.5 Εδοξαμπάνη

Η διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation–Thrombolysis in Myocardial Infarction 48) σύγκρινε τα δύο δασολογικά σχήματα της εδοξαμπάνης

(υψηλή δόση 60 mg μια φορά και χαμηλή δόση 30 mg μια φορά την ημέρα) με τη βαρφαρίνη (με στόχο INR 2-3) σε 21105 ασθενείς με μη βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή με μέσο CHADS₂ score 2,8 και με μέση διάρκεια παρακολούθησης 2,8 χρόνια. Η δόση του μειώθηκε στο ήμισυ εάν υπήρχε κάποιο από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά κατά τη στιγμή της τυχαιοποίησης ή κατά τη διάρκεια της μελέτης: εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης 30 έως 50 ml/min, σωματικό βάρος 60 kg ή λιγότερο, ή ταυτόχρονη αγωγή με βεραπαμίλη ή κινιδίνη (ισχυροί αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης). Κατά τη διάρκεια της μελέτης, AAE ή συστηματική εμβολή εμφανίστηκε σε 232 ασθενείς στην ομάδα της βαρφαρίνης (1,50% ανά έτος) σε σύγκριση με 182 ασθενείς στην ομάδα υψηλής δόσης εδοξαμπάνης (1,18% ανά έτος, HR 0.79, 97.5% CI, 0.63-0.99, P<0.001 για μη κατωτερότητα, P = 0.02 για ανωτερότητα) και 253 σε ασθενείς στην ομάδα χαμηλής δόσης (1,61% ανά έτος, HR 1.07, 97.5% CI, 0.87-1.31, P = 0.005 για μη κατωτερότητα, P = 0.44 για ανωτερότητα). Η ετήσια συχνότητα αιμορραγικών AEE ήταν 0,47% με τη βαρφαρίνη σε σύγκριση με 0,26% με την υψηλή δόση εδοξαμπάνης (P<0.001) και 0,16% με τη χαμηλή δόση εδοξαμπάνης (P<0.001). Η ετήσια συχνότητα μείζων αιμορραγίας ήταν 3,43% με τη βαρφαρίνη σε σύγκριση με 2,75% με την υψηλή δόση εδοξαμπάνης (HR 0.80, 95% CI, 0.71-0.91, P<0.001) και 1,61% με τη χαμηλή δόση εδοξαμπάνης (HR 0.47, 95% CI, 0.41-0.55, P<0.001). Η συχνότητα ενδοκράνιας αιμορραγίας χαμηλότερη με τη χαμηλή (0,26% ανά έτος) και την υψηλή δόση εδοξαμπάνης (0,39% ανά έτος) σε σχέση με τη βαρφαρίνη (0,85% ανά έτος, P<0.001).⁵³

Συμπερασματικά όλες οι μελέτες των NOACs έδειξαν μη κατωτερότητα στην πρόληψη των AEE ή συστηματικών εμβολών σε ασθενείς με μη βαλβιδικής αιτιολογίας κοιλιακή μαρμαρυγή, χωρίς αύξηση μείζονων αιμορραγιών και στατιστικά σημαντική μείωση ενδοκράνιων αιμορραγιών, σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη (Πίνακας 4). Οι μετα-αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν υποστήριξαν τα ευρήματα των κύριων μελετών⁵⁴⁻⁵⁹

Πίνακας 4 Τα κύρια χαρακτηριστικά και οι μελέτες των NOACs

	Δαβιγατράνη	Ριβαροξαμπάνη	Απιξαμπάνη	Εδοξαμπάνη
Μηχανισμός δράσης	Άμεσος αναστολέας της θρομβίνης (FIIa)	Άμεσος αναστολέας του παράγοντα Xa	Άμεσος αναστολέας του παράγοντα Xa	Άμεσος αναστολέας του παράγοντα Xa
Δοσολογία	150mg ή 110mg 2 φορές την ημέρα	20mg μια φορά την ημέρα	5mg 2 φορές την ημέρα	60mg ή 30mg μια φορά την ημέρα
Έναρξη δράσης	0,5-2 ώρες	3-4 ώρες	3-4 ώρες	1-2 ώρες
Ημίσεια ζωή	12–17	5–13	9–14	10–14
Απέκκριση	80% νεφρά	66% ήπαρ, 33% νεφρά	27% νεφρά	50% νεφρά
Μελέτη (Σύγκριση με βαρφαρίνη)	RE-LY ⁴⁹	ROCKET-AF ⁵⁰	ARISTOTLE ⁵²	ENGAGE AF-TIMI 48 ⁵³
Μείωση δόσης - Κριτήρια	NA	15mg μια φορά την ημέρα - CrCl: 30-49ml/min	2,5mg 2 φορές την ημέρα – εάν ισχύουν 2 από τα 3: ηλικία>80, βάρος <60kg ή κρεατινίνη >1,5 mg/dl	Μισή δόση εάν CrCl: 30-50ml/min, βάρος <60kg ή ταυτόχρονη αγωγή με βεραπαμίλη ή κινιδίνη
CHADS₂ score	2,1	3,5	2,1	2,8
ΑΕΕ ή συστηματική εμβολή (% ανά έτος)	Βαρφαρίνη: 1,69, Δαβιγατράνη 150mg: 1,11 (P<0,001 για ανωτερότητα), Δαβιγατράνη 110mg: 1,53 (P<0,001 για μη κατωτερότητα)	Βαρφαρίνη: 2,20, Ριβαροξαμπάνη: 1,70 (P<0,001 για μη κατωτερότητα)	Βαρφαρίνη: 1,60, Απιξαμπάνη: 1,27 (P<0,001 για μη κατωτερότητα, P=0,01 για ανωτερότητα)	Βαρφαρίνη: 1,50, Εδοξαμπάνη 60mg: 1,18 (P<0,001 για μη κατωτερότητα, P=0,02 για ανωτερότητα), Εδοξαμπάνη 30mg: 1,61 (P=0,005 για μη κατωτερότητα)
Μείζων αιμορραγία (% ανά έτος)	Βαρφαρίνη: 3,36, Δαβιγατράνη 150mg: 3,11 (P=0,32), Δαβιγατράνη 110mg: 2,71 (P=0,003)	Βαρφαρίνη: 3,40, Ριβαροξαμπάνη: 3,60 (P=0,58)	Βαρφαρίνη: 3,09, Απιξαμπάνη: 2,13 (P <0,001)	Βαρφαρίνη: 3,43, Εδοξαμπάνη 60mg: 2,75 (P<0,001), Εδοξαμπάνη 30mg: 1,61 (P<0,001)
Ενδοκράνια αιμορραγία (% ανά έτος)	Βαρφαρίνη: 0,74, Δαβιγατράνη 150 mg: 0,30 (P<0,001), Δαβιγατράνη 110 mg: 0,23(P<0,001)	Βαρφαρίνη: 0,70, Ριβαροξαμπάνη: 0,50 (P = 0,02)	Βαρφαρίνη: 0,80, Απιξαμπάνη: 0,33 (P<0,001)	Βαρφαρίνη:0,85, Εδοξαμπάνη 60mg:0,39(P<0,001), Εδοξαμπάνη 30mg: 0,26 (P<0,001)

3.2 Πρόγνωση

Τα αιμορραγικά ΑΕΕ αποτελούν περίπου το 10-20% όλων των ΑΕΕ.¹² Σύμφωνα με τις μελέτες, σε ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος αντιπηκτική αγωγή, η ετήσια συχνότητα ενδοκράνιας αιμορραγίας ανέρχεται σε 0,3% έως 0,6%⁶⁰ (7 με 10 φορές υψηλότερη συχνότητα σε σχέση με άτομα που δεν λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή).³⁹ Από αυτές το 46-86% είναι ενδοεγκεφαλικές, το 13-45% υποσκληρίδιες και το 1-8% είναι υπαραχνοειδείς. Σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς αντιπηκτική αγωγή, οι ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος αντιπηκτική αγωγή έχουν μεγαλύτερη ηλικία, παρουσιάζουν μεγαλύτερο όγκο αιμορραγίας, μεγαλύτερη συχνότητα ενδοκοιλιακής αιμορραγίας και επέκτασης αιματώματος που είναι σημαντικοί παράγοντες για κακή πρόγνωση.⁶¹ Η θνησιμότητα εντός 30-90 ημερών κυμαίνεται από 40% έως 65%, με την ενδοεγκεφαλική αιμορραγία να έχει τη χειρότερη πρόγνωση.⁶² Ένα χρόνο μετά την αιμορραγία, το 75% των ασθενών είτε έχουν σοβαρή αναπηρία, είτε χάνουν τη ζωή τους.⁶³ Ο πιο ισχυρός παράγοντας κινδύνου για ενδοκράνια ή συστηματική αιμορραγία είναι η παράταση του INR πέρα από το θεραπευτικό εύρος. Μερικές φορές η αιμορραγία μπορεί να εκδηλωθεί ακόμα και αν το INR βρίσκεται εντός θεραπευτικού εύρους.⁶⁴ Ακόμα και μετά από ταχεία διόρθωση του INR, η θνησιμότητα και η νοσηρότητα παραμένει υψηλή.⁶⁵ Στις περισσότερες περιπτώσεις η αιμορραγία είναι θανατηφόρα εάν υπάρχει επέκταση αιματώματος.⁶³ Οι μελέτες έδειξαν ότι οι ασθενείς που ελάμβαναν VKAs είχαν μεγαλύτερο αρχικό όγκο αιμορραγίας και ψηλότερο κίνδυνο επέκτασης αιματώματος (ορίστηκε ως >33% αύξηση αιματώματος) σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς αντιπηκτική αγωγή.⁶⁶⁻⁶⁸ Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για τη συχνότητα επέκτασης αιματώματος με τα NOAC. Σε μια προοπτική μελέτη 61 ασθενών που παρουσίασαν ενδοεγκεφαλική αιμορραγία υπό NOAC, το 38% είχαν επέκταση αιματώματος (ορίστηκε ως >33% αύξηση αιματώματος ή απόλυτη αύξηση όγκου ≥ 6 ml) εντός 24 ωρών από την έναρξη συμπτωμάτων.⁶⁹ Επίσης δεν είναι ξεκάθαρο εάν οι ενδοκράνιες αιμορραγίες που προκαλούνται από τα NOACs προκαλούν λιγότερη επέκταση αιματώματος ή λιγότερο όγκο αιμορραγίας σε σχέση με τους VKAs. Οι δημοσιεύσεις παρουσιάζουν ετερογενή αποτελέσματα. Μερικές δείχνοντας λιγότερα

ποσοστά επέκτασης αιματώματος και θνησιμότητας με τα NOACs και μερικές δείχνοντας ουδέτερα ή αντίθετα αποτελέσματα.⁷⁰ (Πίνακας 5)

Πίνακας 5 Μελέτες για όγκο αιματώματος σε ασθενείς υπό αγωγή με NOAC και VKA⁷⁰

Study	No. of Patients		Hematoma Volume, mL				Mortality, %			Hematoma Expansion, %		
	DOAC	VKA	DOAC	VKA	Median/ Mean	P Value	DOAC	VKA	P Value	DOAC	VKA	P Value
Studies reporting larger ICH volumes in the VKA group compared with the DOAC group												
Lioutas et al ¹⁶	62 (A+D+R)	134	13.8	19.5	Median	0.026	27.4	38.0	0.15	17.0	37.4	0.008
Zapata-Wainberg et al ¹⁷	35 (A+D+R)	331	11	25	Median	0.03	40	72.7	0.02	NA	NA	NA
Kawabori et al ¹⁸	15 (A+R+E)	24	5.9	27.0	Median	<0.01	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Tsivgoulis et al ¹⁹	47 (A+D+R)	114	12.8	24.3	Median	0.007	21.7	36.3	0.08	23.1	37.1	0.12
Adachi et al ²⁰	18 (A+D+E+R)	71	6.2	24.2	Median	0.04	11	24	0.34	64	51	0.54
Takahashi et al ²¹	13 (A+D+R)	65	20.7	41.9	Mean	0.076	7.7	41.5	0.01	0	10.8	0.11
Wilson et al ⁹	11 (A+D+R)	52	2.4	8.9	Median	0.003	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Hagii et al ²²	5 (R)	56	4	11	Median	0.03	0	18	0.58	0	21	0.57
Studies reporting no difference in ICH volume between VKA- and DOAC-treated patients												
Wilson et al ¹⁰	97 (A+D+R)	403	14.4	10.6	Median	0.78	33	31	0.64	40	34	0.45
Melmed et al ²³	9 (A+R)	18	27.8	23.9	Median	0.77	33	22	0.65	44	50	1.0
von der Brelle et al ²⁴	25 (A+D+R)	47	29.1	40.5	Median	0.54	28	25.5	NA	8.3	21.7	0.22
Marques-Matos et al ²⁵	24 (A+D+R)	222	12.5	21.9	Median	0.297	33.3	35.3	0.85	NA	NA	NA

A indicates apixaban; D, dabigatran; DOAC, direct oral anticoagulant; E, edoxaban; NA, not available; R, rivaroxaban; and VKA, vitamin K antagonist.

Άλλος ένας προγνωστικός παράγοντας είναι η θέση της αιμορραγίας, λοβώδης ή εν τω βάθει δομών. Σε μια προοπτική μελέτη, οι ασθενείς με λοβώδη αιμορραγία είχαν σοβαρότερη κλινική εικόνα, μεγαλύτερο όγκο αιμορραγίας και πιο συχνή επέκταση στον υπαραχνοειδή ή στον επισκληρίδιο χώρο κατά την εισαγωγή τους, σε σύγκριση με τους ασθενείς που είχαν μη λοβώδη αιμορραγία. Ο ετήσιος κίνδυνος υποτροπής μετά από τον πρώτο επεισόδιο λοβώδης αιμορραγίας ήταν 11,8%.⁷¹ Επίσης σε μία μετα-ανάλυση 9 μελετών ο κίνδυνος υποτροπής μετά από λοβώδη ενδοεγκεφαλική αιμορραγία ήταν πιο συχνή.⁷² Ομοίως, σύμφωνα με τα προγνωστικά μοντέλα, η συχνότητα υποτροπής σε ένα χρόνο υπολογίζεται στο 15% μετά από λοβώδη αιμορραγία και στο 2% μετά από αιμορραγία εν τω βάθει δομών.⁷³ Σε άλλες μελέτες, η εντόπιση της αιμορραγίας στους λοβούς ήταν συχνότερη στους ασθενείς με από του στόματος αντιπηκτική αγωγή σε σχέση με αυτούς δεν ελάμβαναν αντιπηκτική αγωγή⁷⁴ και η λοβώδης αιμορραγία συσχετίστηκε με μεγαλύτερη θνητότητα εντός 30 ημερών σε σύγκριση με μη λοβώδης αιμορραγία.⁷⁵

Όπως αναφέρθηκε στην ενότητα 1.2.1 η κλίμακα ICH χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση του κινδύνου θανάτου εντός 30 ημερών ενώ η κλίμακα FUNC για την πρόβλεψη λειτουργικής ανεξαρτησίας εντός 90 ημερών^{14,15} (Πίνακας 3).

3.3 Διαχείριση αντιπηκτικής αγωγής

3.3.1 Ανταγωνιστές βιταμίνης K (Vitamin K antagonists, VKAs)

Ο κίνδυνος αιμορραγίας αυξάνεται με την αύξηση της τιμής του INR, αν και οι περισσότερες ενδοπαρεγχυματικές αιμορραγίες που σχετίζονται με τη χρήση VKA συμβαίνουν εντός TTR..⁷⁶ Ανεξάρτητα από το μέγεθος, την εντόπιση ή την ένδειξη χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής, η αναστροφή της αντιπηξίας είναι η κύρια θεραπεία στην ενδοκράνια αιμορραγία που σχετίζεται με VKA. Η αναστροφή της αντιπηξίας μπορεί να βελτιώσει την πρόγνωση, να μειώσει τη θνησιμότητα, και να περιορίσει την επέκταση της αιμορραγίας. Η αιμορραγία που οφείλεται στη χρήση VKA απαιτεί επείγουσα αναστροφή, καθώς η επέκταση του αιματώματος μπορεί να συνεχιστεί για έως και 72 ώρες. Η αναστροφή των VKAs μπορεί να επιτευχθεί με αρκετούς τρόπους, συμπεριλαμβανομένων της βιταμίνης K, του φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος (fresh frozen plasma, FFP), του συμπυκνωμένου προθρομβινικού συμπλέγματος (prothrombin complex concentrates, PCC) και του και ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa (recombinant Factor VIIa, rFVIIa) (Πίνακας 6). Ενώ όλες αυτές οι επιλογές μειώνουν το INR, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλειά τους ποικίλλουν.⁷⁶

Πίνακας 6 Αναστροφή της αντιπηξίας σε ασθενείς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία σχετιζόμενη με βαρφαρίνη⁶⁴

Agent	Dose/route administration	Effect	Advantages	Disadvantages
Vitamin K₁	10 mg slow IV injection over 30 min (no faster than 1 mg/min)	Decrease in INR by 0% after 8 h from administration	Widely available Only agent that provides sustained INR reversal	Anaphylactoid reactions, such as hypotension if given too fast Long time to INR reversal (12–24 h)
Fresh frozen plasma	10–15 ml/kg (200 ml/U) Infuse FFP every 45–60 min while checking INR every 4 h Total of 8 U often required	Replaces all four factors (II, VII, IX, X) inhibited by warfarin	Widely available Inexpensive	Time of thawing and infusion (~1 h for each unit) Risk of ICH expansion while INR still prolonged Need large bore IV High fluid volume (~2 L) Risk of CHF Long time to INR reversal INR reversal may not be sustained (requires co-administration of vitamin K ₁) Low, variable amounts of factor IX in different batches
Prothrombin complex concentrate	Dose determined by INR Dose (INR): 25 U/kg (2.0–3.9) 35 U/kg (4.0–6.0) 50 U/kg (>6.0) or: fixed dose of 1500–200 U used (center-dependent) Give slowly IV over 10–15 min (~100 U/min) Check INR 30 min post-infusion to ensure reversal	Replaces all 4 factors inhibited by warfarin; also provides the procoagulants protein C and S (3-factor PCC devoid of factor VII also on market)	Given in small volume, without concern for volume overload Rapid INR correction	Thromboembolic complications (~3%) Repeated doses to be avoided b/o increased risk of thromboembolism INR reversal may not be sustained (requires co-administration of vitamin K ₁)
Recombinant activated factor VII	IV at dose of 20–40 µg/kg	Replaces warfarin-inhibited factor VII, normalizes INR	Reverses INR rapidly in patients prior to surgical ICH treatment	Thromboembolic complications (~5–10%) High cost May normalize the highly factor VII-dependent INR without fully restoring hemostasis INR reversal may not be sustained (requires co-administration of vitamin K ₁)

Βιταμίνη K

Οι ανταγωνιστές βιταμίνης K δρουν αναστέλλοντας βιταμινο-K εξαρτώμενης γ-καρβοξυλίωσης των παραγόντων πήξης II,VII,IX και X.^{28,29} Η βιταμίνη K μειώνει το INR παρέχοντας το απαραίτητο υπόστρωμα για τη σύνθεση αυτών των παραγόντων πήξης. Δεν υπάρχουν μελέτες υψηλής ποιότητας που να αξιολογούν την αποτελεσματικότητα της μονοθεραπείας με βιταμίνη K για τη βελτίωση των ποσοστών θνησιμότητας ή αναπηρίας μετά από ενδοκράνια αιμορραγία που σχετίζεται με τους VKA. Ωστόσο, σε άλλους πληθυσμούς, αρκετές μελέτες

αποδεικνύουν τη χρησιμότητα της βιταμίνης K στη διόρθωση του INR.⁷⁶ Ο κυριότερος περιορισμός της βιταμίνης K είναι ότι η μείωση του INR κάτω από 1,4 μπορεί να διαρκέσει έως και 24 ώρες.^{77,78} Επειδή η επέκταση της αιμορραγίας συμβαίνει κυρίως τις πρώτες ώρες μετά την έναρξη, η μονοθεραπεία με βιταμίνη K δεν είναι επαρκής για εμποδίσει την επέκταση.^{76,79} Σε μια αναδρομική μελέτη η χορήγηση μόνο της βιταμίνης K συσχετίστηκε με 50% συχνότητα επέκτασης ενδοπαρεγχυματικής αιμορραγίας, σε σύγκριση με 33% όταν χορηγήθηκε με FFP και 19% όταν συνχορηγήθηκε με PCC.⁸⁰ Παρά την καθυστερημένη έναρξη της δράσης, η βιταμίνη K έχει ως μια παρατεταμένη και σταθερή αντιστροφή της αντιπηκτικής δράσης και για αυτό το λόγο συνιστάται σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες αναστροφής. Μερικές μελέτες σειράς υποδεικνύουν ότι η χορήγηση βιταμίνης K μαζί με FFP ή PCC μπορεί να βελτιώσει την πρόγνωση των ασθενών.⁷⁶ Η οδός χορήγησης της βιταμίνης K επηρεάζει σημαντικά την ικανότητά της να αντιστρέφει τους VKA. Αν και η από του στόματος χορήγηση βιταμίνης K οδηγεί σε παρόμοια αποτέλεσμα αναστροφής INR στις 24-72 ώρες, η αναστροφή επιταχύνεται με την ενδοφλέβια οδό. Ο κίνδυνος χορήγησης της βιταμίνης K είναι μικρός. Οι αναφυλακτικές αντιδράσεις είναι πιο συχνές με ενδοφλέβια χορήγηση. Ωστόσο, η επίπτωση είναι μόνο 3 ανά 10.000 δόσεις.⁷⁶

Φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (Fresh Frozen Plasma, FFP)

Το FFP περιέχει όλους τους παράγοντες πήξης και τις πρωτεΐνες που σχετίζονται με την πήξη που υπάρχουν στο αίμα. Αντιστρέφει την αντιπηκτική δράση των VKAs αντικαθιστώντας τους παράγοντες πήξης. Τα πλεονεκτήματα του FFP περιλαμβάνουν την ευρεία διαθεσιμότητα και το χαμηλότερο κόστος σε σύγκριση με τα PCC.³⁹ Μια μελέτη έδειξε μείωση της θνησιμότητας από 48% σε 10% με τη χρήση πρωτοκόλλου αναστροφής με βάση το FFP σε ασθενείς με ενδοπαρεγχυματική αιμορραγία.⁸¹ Μια άλλη πολυκεντρική αναδρομική μελέτη 1547 ασθενών με ενδοκράνια αιμορραγία σχετιζόμενη με VKA, έδειξε υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας χωρίς την αναστροφή της αντιπηξίας (62%), ακολουθούμενη από FFP (46%), PCC (37%) και PCC + FFP (28%). Αν και το ποσοστό θνησιμότητας με PCC ήταν χαμηλότερο από το FFP, αυτή η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική.⁸² Σε σύγκριση με τα PCC, η χρήση του FFP σε ενδοκράνια αιμορραγία σχετιζόμενη με τη

βαρφαρίνη συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο μείζων αιμορραγίας (52% έναντι 6%, $P = 0,005$) και με αυξημένο κίνδυνο θανάτου ή σοβαρής αναπηρίας στους 3 μήνες (84% έναντι 56%, $P = 0,030$) σε μια άλλη αναδρομική μελέτη.⁸³ Ο βαθμός αναστροφής εξαρτάται από την αρχική τιμή του INR και τη δόση του FFP που χορηγείται. Παρά την ικανότητά του να διορθώνει το INR, ο χρόνος διόρθωσης και ο όγκος του απαιτούμενου FFP περιορίζει τη χρησιμότητά του για χρήση σε ενδοκράνια αιμορραγία που σχετίζεται με τους VKA. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η διόρθωση του INR με τη χρήση FFP μπορεί να διαρκέσει περισσότερο από 30 ώρες.⁷⁶ Σε μια μελέτη σειράς σε 414 ασθενείς με αιμορραγία που σχετιζόταν με τη βαρφαρίνη (38% από τους οποίους είχαν ενδοκράνια αιμορραγία), το FFP απέτυχε να μειώσει το INR $\leq 1,3$ στο 67% και $\leq 1,5$ στο σχεδόν 40% των ασθενών, εντός 24 ωρών μετά τη χορήγησή του.⁸⁴ Σε δύο τυχαιοποιημένες μελέτες αναστροφής βαρφαρίνης, που σύγκριναν το 4 παραγόντων PCC (4f PCC) με το FFP, κανένας ασθενής στην ομάδα του FFP δεν είχε INR $\leq 1,3$ εντός μιας ώρας από τη χορήγησή του, σε σύγκριση με το 54%-63% από αυτών στην ομάδα του PCC.^{85,86} Σε μια ομάδα ασθενών με ενδοπαρεγχυματική αιμορραγία που σχετιζόταν με VKA και έλαβαν FFP, ο διάμεσος χρόνος έως την αναστροφή του INR ήταν 30 ώρες και η επέκταση του αιματώματος σημειώθηκε σε 12 από τους 45 ασθενείς (27%). Σε 8 από τους 12 ασθενείς παρατηρήθηκε επέκταση αιματώματος κατά τη διάρκεια της χορήγησης του FFP ενώ στους υπόλοιπους 4 είχε ολοκληρωθεί η χορήγηση όταν διαπιστώθηκε η επέκταση.⁸⁷ Η ανάγκη για διασταύρωση ομάδας αίματος, η διαδικασία απόψυξης και ο χρόνος χορήγησης μπορεί εν μέρει να εξηγήσουν την πιο αργή διόρθωση του INR με το FFP. Εκτός από το καθυστερημένο αποτέλεσμα της θεραπείας, η χορήγηση του FFP μπορεί να έχει πολλές πιθανές επιπλοκές. Ο απαιτούμενος όγκος FFP ανά σωματικό βάρος μπορεί να προκαλέσει πνευμονικό οίδημα και υπερφόρτωση ενδοαγγειακού όγκου, καθώς και αντιδράσεις που σχετίζονται με μετάγγιση, όπως οξεία πνευμονική βλάβη που σχετίζεται με μετάγγιση (TRALI) και κυκλοφοριακή υπερφόρτωση που σχετίζεται με μετάγγιση (TACO).⁷⁶ Σε 2 τυχαιοποιημένες μελέτες η συχνότητα θρομβώσεων ήταν παρόμοια (3% - 8%) για το 4fPCC και το FFP.^{85,86} Συνοπτικά, παρόλο το FFP μπορεί να είναι αποτελεσματικό στην αναστροφή του INR, ο παρατεταμένος χρόνος αναστροφής του INR περιορίζει τη χρησιμότητά του σε σύγκριση με άλλες θεραπείες. Τα πλεονεκτήματα του FFP περιλαμβάνουν το χαμηλότερο κόστος και την ευρεία διαθεσιμότητα. Το FFP μπορεί να ληφθεί υπόψη όταν τα PCC δεν είναι διαθέσιμα ή σε άτομα με ιστορικό αλλεργίας ή ανεπιθύμητης ενέργειας με τα PCC.⁷⁶

Συμπυκνωμένο προθρομβινικό σύμπλεγμα (prothrombin complex concentrates, PCC)

Τα PCCs περιέχουν διάφορες ποσότητες παραγόντων II, VII, IX, X, πρωτεΐνες C, S και ηπαρίνη. Το 4 παραγόντων PCC (4f PCC) διαφοροποιείται από το 3 παραγόντων PCC (3fPCC) με η συμπερίληψη σημαντικών ποσοτήτων του παράγοντα VII. Τα πλεονεκτήματα των PCC περιλαμβάνουν το γρήγορο χρόνο προετοιμασίας, την ταχεία αναστροφή του INR, το μικρό όγκο και χαμηλότερο κίνδυνο μόλυνσης σε σύγκριση με το FFP. Η δοσολογία των PCC βάσει βάρους σώματος είναι πιο αποτελεσματική. Αρκετές μελέτες δείχνουν ότι η χρήση των PCC σε ενδοκράνια αιμορραγία που σχετίζεται με VKA οδηγεί σε ταχύτερη αναστροφή του INR, λιγότερη επέκταση αιματώματος και παρόμοια ή καλύτερα ποσοστά θνησιμότητας και αναπηρίας σε σύγκριση με το FFP.⁷⁶ Μια προοπτική πολυκεντρική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή φάσης IIIb, 202 ασθενών που σύγκρινε το FFP και το 4fPCC σε αιμορραγίες που σχετιζόντουσαν με τη βαρφαρίνη, κατέδειξε μη κατωτερότητα των PCC για επίτευξη αιμόστασης εντός 24 ωρών και υπεροχή για ταχεία διόρθωση του INR ≤ 1.3 εντός 30 λεπτών από τη χορήγηση. Μόνο το 12% των ασθενών σε αυτή τη μελέτη είχαν ενδοκράνια αιμορραγία. Η ταχεία διόρθωση INR επιτεύχθηκε στο 62,2% στην ομάδα του PCC σε σύγκριση μόνο με 9,6% στην ομάδα του FFP ($P < 0,0001$). Η αιμοστατική αποτελεσματικότητα ήταν συγκρίσιμη μεταξύ των δύο ομάδων, με εξαιρετική ή καλή αιμόσταση να εμφανίζεται στο 72,4% στην ομάδα του PCC και στο 65,4% στην ομάδα του FFP. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στα ανεπιθύμητες ενέργειες. Θρομβοεμβολικά συμβάντα παρουσιάστηκαν και στις δύο ομάδες (3,9% με PCC έναντι 2,8% με FFP), αλλά η υπερφόρτωση υγρών ήταν πιο συχνή με το FFP (4,9% PCC, 12,8% FFP).⁸⁵ Σε μια δευτέρα προοπτική πολυκεντρική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή φάσης IIIb, 181 ασθενών που σύγκρινε το FFP και το 4fPCC για ταχεία αντιστροφή των VKA σε ασθενείς που χρειαζόντουσαν επείγουσες χειρουργικές ή επεμβατικές παρεμβάσεις διαπιστώθηκε ότι το PCC ήταν ανώτερο από το FFP και στην αιμόσταση και στην ταχεία διόρθωση του INR στο ≤ 1.3 . Τα θρομβοεμβολικά συμβάντα είχαν παρόμοια συχνότητα και εμφανίστηκαν στο 7% της ομάδας του PCC και στο 8% της ομάδας του FFP. Και πάλι, υπήρχε μεγαλύτερη υπερφόρτωση υγρών στην ομάδα FFP (13% έναντι 3%).⁸⁶ Ωστόσο, αυτές οι δύο μελέτες περιείχαν λίγους ασθενείς με ενδοκράνια αιμορραγία,

με ότι αυτό συνεπάγεται για να βγάλουμε ασφαλή συμπεράσματα. Μελέτες που έχουν γίνει σε ασθενείς με ενδοκράνια αιμορραγία υπό αγωγή με VKAs, δείχνουν περισσότερα οφέλη με τη χορήγηση PCC.^{65,83,88} Σε μια πολυκεντρική μελέτη η οποία περιλάμβανε 141 ασθενείς με ενδοκράνια αιμορραγία υπό VKA (66 ενδοπαρεγχυματικές, 59 υποσκληρίδιες, 15 υπαραχνοειδείς και 1 επισκληρίδια). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν PCC, 85% έλαβαν επίσης βιταμίνη K και 22% έλαβαν επίσης FFP. Η αναστροφή INR επετεύχθη εντός 1 ώρας στο 71% των ασθενών που έλαβαν PCC. Το ποσοστό θρομβώσεων ήταν 2% εντός 7 ημερών στην ομάδα του PCC.⁶⁵ Σε μια άλλη προοπτική μελέτη παρατήρησης 64 ασθενών με ενδοκράνια αιμορραγία σχετιζόμενη με βαρφαρίνη (32 ενδοπαρεγχυματικές, 26 υποσκληρίδιες, 6 υπαραχνοειδείς), συγκρίθηκαν τα ποσοστά μείζονος αιμορραγίας, ανεπιθύμητων ενεργειών και πρόγνωσης λειτουργικότητας εντός 3 μηνών (mRs) μεταξύ ασθενών που έλαβαν μόνο FFP, μόνο 3fPCC ή το συνδυασμό PCC και FFP. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν μία δόση βιταμίνης K 10 mg iv. Δεν υπήρχαν διαφορές στο χρόνο ή στο βαθμό διόρθωσης INR, αλλά οι ασθενείς που έλαβαν μόνο FFP είχαν περισσότερες μείζονες αιμορραγίες (συμπεριλαμβανομένης της επέκτασης ενδοκράνιας αιμορραγίας, νέας ενδοκράνιας αιμορραγίας) σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν PCC (52% έναντι 6%, $P = 0,005$). Η χρήση του PCC συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο θανάτου ή σοβαρής αναπηρίας στους 3 μήνες σε σύγκριση με τη χρήση μόνο του FFP (84% έναντι 56%). Η συχνότητα επιπλοκών (πνευμονική εμβολή, εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, έμφραγμα του μυοκαρδίου ή πνευμονικό οίδημα) ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων (19% στην ομάδα του PCC, 28% στην ομάδα του FFP και 17% στην ομάδα PCC + FFP, $P = 0,670$).⁸³ Μια πιο πρόσφατη κλινική δοκιμή, η INCH (INR Normalization in Coumadin Associated Intracerebral Hemorrhage) συνέκρινε το FFP και τα PCC για αναστροφή του σχετιζόμενου με VKA ενδοκράνια αιμορραγία. Η δόση του PCC ήταν 30 IU / kg και η δόση του FFP ήταν 20 mL / kg. Τα PCC είχαν υψηλότερο ποσοστό μείωσης του INR <1,3 εντός 3 ωρών απ' ότι το FFP (67% έναντι 9%, $P = 0,0003$) και κατά μέσο όρο μείωσαν το INR στο στόχο του σε 40 λεπτά, ενώ το FFP σε >24 ώρες. Επίσης τα PCC προκάλεσαν λιγότερη επέκταση αιματώματος τόσο στις 3 όσο και στις 24 ώρες. Σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν PCC μετά από την αρχική αποτυχία αναστροφής του INR με FFP, η ομάδα που έλαβε μόνο PCC είχε και πάλι λιγότερη επέκταση αιματώματος. 8 και 5 ασθενείς πέθαναν στις ομάδες του FFP και του PCC αντίστοιχα. 5 από τους 8 θανάτους στην ομάδα του FFP σχετιζόταν με την επέκταση του αιματώματος εντός 48 ωρών. Κανένας από τους 5 θανάτους στην ομάδα PCC δεν σχετιζόταν με την

επέκταση του αιματώματος.⁸⁸ Αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιώνουν ότι τα PCC είναι ανώτερα από το FFP στην ταχεία μείωση του INR και στη μείωση της επέκτασης του αιματώματος χωρίς σημαντική αύξηση των θρομβωτικών επιπλοκών.⁸⁹ Αν και τα PCC είναι πιο ακριβά, έχει αποδειχθεί ότι το συνολικό κόστος είναι μικρότερο, επειδή η αποτυχία του FFP να ομαλοποιήσει γρήγορα το INR και οι επιπλοκές που προκαλεί μπορεί να οδηγήσουν σε παρατεταμένη νοσηλεία.⁹⁰ Το ενεργοποιημένο PCC (aPCC) διαφέρει από το PCC επειδή περιέχει ενεργοποιημένο παράγοντα VII. Σε ασθενείς με ενδοκράνια αιμορραγία, το aPCC (20 U / kg) αναστρέφει το INR πιο γρήγορα από το FFP και οδηγεί σε βραχύτερο χρόνο στη νευροχειρουργική επέμβαση χωρίς σημαντική αύξηση του κινδύνου θρομβωτικών επιπλοκών.⁹¹

Ανασυνδυσασμένος παράγοντας VIIa (Recombinant Factor VIIa, rFVIIa)

Ο rFVIIa οδηγεί σε γρήγορη αντιστροφή του INR, παρόμοια με εκείνη των PCC. Αν και αρκετές μικρές, αναδρομικές μελέτες δείχνουν ότι το rFVIIa αναστρέφει γρήγορα το INR σε σύγκριση με το FFP, υπάρχουν πολύ περιορισμένα δεδομένα που να υποστηρίζουν τη βελτίωση της αιμόστασης, της θνησιμότητας ή λειτουργικότητας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με rFVIIa σε σύγκριση με άλλες θεραπείες αναστροφής. Ο rFVIIa έχει συσχετιστεί με ένα σχετικά υψηλό ποσοστό θρόμβωσης (12,8-24%), πιθανώς λόγω της προπηκτικής κατάστασης και της αύξησης της θρομβίνης.⁷⁶ Οι ασθενείς με ταυτόχρονη υπερπηκτική κατάσταση ή αγγειακό τραυματισμό διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο θρομβωτικών επιπλοκών, ιδιαίτερα αρτηριακής θρόμβωσης. Σε μια μελέτη ασθενών με ενδοπαρεγχυματική αιμορραγία χωρίς αντιπηκτική αγωγή, που έλαβαν rFVIIa, υπήρχε 5% αυξημένος κίνδυνος αρτηριακής θρόμβωσης.⁹² Επιπλέον, ο rFVIIa είναι ακριβότερος σε σύγκριση με τις υπόλοιπες επιλογές αναστροφής. Το INR είναι ιδιαίτερα ευαίσθητο στα επίπεδα του παράγοντα VII και μπορεί να συμβεί διόρθωση του INR παρά τα ανεπαρκή επίπεδα των παραγόντων II, IX και X που απαιτούνται για την αιμόσταση.⁷⁶

Κατευθυντήριες οδηγίες για αναστροφή των VKAs στην ενδοκράνια αιμορραγία

Οι κατευθυντήριες οδηγίες του 2019 του Ευρωπαϊκού Οργανισμού ΑΕΕ (European Stroke Organisation, ESO) για την αναστροφή των από του στόματος αντιπηκτικών στην ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, δίνουν ισχυρή σύσταση για τη χορήγηση PCC (30 IU/kg), σε ενηλίκους με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία υπό αγωγή με VKAs και INR πάνω από το φυσιολογικό, έναντι μη χορήγησης θεραπείας και του FFP (20ml/kg) για μείωση θνησιμότητας και διόρθωση του INR. Επίσης, συστήνεται ισχυρά η χορήγηση βιταμίνης K (10mg iv) συμπληρωματικά με τους παράγοντες ταχείας αναστροφής, συμπεριλαμβανομένου και των PCC για μη αύξηση του INR, μείωση επέκτασης αιματώματος και μείωση θνησιμότητας. Ενώ δεν συστήνεται (με ισχυρή ένδειξη) η χορήγηση του rFVIIa για βελτίωση πρόγνωσης, μείωση επέκτασης αιματώματος ή για διόρθωση του INR, όπως επίσης δεν συστήνεται και η χορήγηση του τρανεξαμικού οξέος.⁹³ Οι κατευθυντήριες οδηγίες της AHA/ASA 2015 (American Heart Association/American Stroke Association) και της NCS/SSCM 2015 (Neurocritical Care Society/Society of Critical Care Medicine) δεν διαφέρουν σημαντικά από αυτές της ESO.^{76,94} (Πίνακας 7)

Πίνακας 7 Περίληψη κατευθυντηρίων οδηγιών για αναστροφή των VKAs σε ενδοεγκεφαλική αιμορραγία

Κατευθυντήριες οδηγίες	PCC	FFP	rFVIIa	+ Βιταμίνη K
European Stroke Organisation 2019⁹³	PCC (30 IU/kg) σε ενηλίκους με ICH υπό VKA έναντι μη θεραπείας για μείωση θνησιμότητας και διόρθωσης INR	PCC (30 IU/kg) σε ασθενείς με ICH υπό VKA έναντι FFP (20 ml/kg) για μείωση θνησιμότητας και διόρθωσης INR	Σύσταση για μη χορήγηση rFVIIa για βελτίωση πρόγνωσης, μείωση επέκτασης αιματώματος ή διόρθωσης INR	Βιταμίνη K (10mg iv) συμπληρωματικά με τους παράγοντες ταχείας αναστροφής, συμπεριλαμβανομένου και του PCC για μη αύξηση του INR, μείωση επέκτασης αιματώματος και μείωση θνησιμότητας
Neurocritical Care Society/ Society of Critical Care Medicine 2015⁷⁶	3f-PCC ή 4f-PCC σε ασθενείς με ICH και INR $\geq 1,4$. Προτεινόμενη αρχική αντιστροφή μόνο με PCC παρά σε συνδυασμό με FFP ή rFVIIa Συνιστάται 4fPCC έναντι 3fPCC	FFP μπορεί να χρησιμοποιηθεί έναντι μη θεραπείας όταν το PCC δεν είναι διαθέσιμο ή αντενδείκνυται Οι ασθενείς που έχουν ήδη λάβει την πλήρη δόση PCC αλλά δεν έχουν επαρκή αναστροφή INR μπορούν να λάβουν FFP καθώς δεν συνιστάται η επανάληψη δόσης του 4f-PCC	Σύσταση για μη χορήγηση rFVIIa για αναστροφή VKA (Χαμηλής ποιότητας στοιχεία)	Μία δόση βιταμίνης K 10 mg iv το συντομότερο δυνατό για εξασφάλιση σταθερής αναστροφής INR
American Heart Association/ American Stroke Association 2015⁹⁴	PCC μπορεί να χρησιμοποιηθεί έναντι FFP καθώς ενδέχεται να έχει λιγότερες επιπλοκές και να διορθώσει το INR πιο γρήγορα απ' ό,τι το FFP	Αναγνωρίζεται ότι το FFP και η βιταμίνη K υπήρξαν βασικοί παράγοντες αναστροφής της αντιπηξίας αλλά το PCC μπορεί να χρησιμοποιηθεί έναντι FFP	Ο rFVIIa δεν αναπληρώνει όλους τους παράγοντες πήξης που εξαρτώνται από τη βιταμίνη K και μπορεί να μην αποκαταστήσει την παραγωγή θρομβίνης τόσο αποτελεσματικά όσο τα PCCs	Χορήγηση βιταμίνης K iv

3.3.2 Νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (Novel oral anticoagulants, NOACs)

Η χρήση των NOACs συστήνεται στην πρόληψη των ΑΕΕ σε ασθενείς με μη βαλβιδικής αιτιολογίας κολπική μαρμαρυγή έναντι των VKAs. Σε σύγκριση με τους VKAs, τα NOACs έχουν παρόμοιες φαρμακοκινητικές ιδιότητες και ο χρόνος ημίσειας ζωής τους κυμαίνεται από 6 έως 17 ώρες. Επομένως, η δραστηκότητά τους μπορεί να μην είναι παρούσα κατά την εισαγωγή.⁶¹ Ένα σημαντικό μειονέκτημα των NOACs είναι ότι οι τυπικές δοκιμές πήξης (PT, aPTT, INR) δεν αντικατοπτρίζουν με ακρίβεια την αντιπηκτική δράση των NOACs. Οι μελέτες προτείνουν τη χρήση του TT και του ECT για τη δαβιγατράνη επειδή ο PT δεν είναι χρήσιμος και ο aPTT είναι χρήσιμος μόνο εάν η μετρούμενη τιμή είναι >90 sec που υποδηλώνει υπερθεραπευτική δόση. Για την αξιολόγηση της αντιπηκτικής δράσης των αναστολέων του παράγοντα Χα προτιμάται η ανίχνευση επιπέδων ειδικών αντι-FXa. Ωστόσο, αυτές οι εξετάσεις δεν είναι ευρέως διαθέσιμες και χρησιμοποιούνται σπάνια στην κλινική πρακτική.⁸⁹ Τα αντίδοτα που χρησιμοποιούνται για αναστροφή των NOACs, μπορούν αδρά να διακριθούν σε 2 βασικές κατηγορίες: τα μη ειδικά και τα ειδικά αντίδοτα.

Μη ειδικά αντίδοτα

Οι μη ειδικοί παράγοντες αναστροφής χρησιμοποιούνται για να βοηθήσουν στην αποκατάσταση της φυσιολογικής αιμοστατικής δραστηριότητας ενεργώντας σε διάφορα σημεία του καταρράκτη της πήξης, αλλά δεν στοχεύουν συγκεκριμένα ένα τμήμα φαρμάκου. Τα NOACs μπορούν να αναστραφούν, τουλάχιστον εν μέρει με τη χρήση του ενεργού άνθρακα (50gr), υπό την προϋπόθεση ότι η τελευταία δόση να έχει ληφθεί εντός 2-4 ωρών. Η αιμοκάθαρση μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε αιμορραγικές καταστάσεις που σχετίζονται με τη δαβιγατράνη, ιδίως σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας, λόγω της νεφρικής κάθαρσης του φαρμάκου. Αλλά σε ασθενείς με ενδοκράνια αιμορραγία δεν είναι η καλύτερη επιλογή λόγω άμεσης ανάγκης για αναστροφή.^{61,95} Λόγω του μηχανισμού δράσης των NOAC, η βιταμίνη Κ δε μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως αντίδοτο.⁹⁶

Το Φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (Fresh Frozen Plasma, FFP) περιέχει συγκεντρώσεις ανενεργών παραγόντων πήξης συμπεριλαμβανομένων των παραγόντων V και VIII, ινωδογόνου, πρωτεΐνης C, πρωτεΐνης S και αντιθρομβίνης.⁹⁷ Η χρήση του FFP για αναστροφή των NOACs είναι περιορισμένη.⁹⁸ Η αναστροφή των NOACs έχει εξεταστεί με μερικά μοντέλα ζώων. Ένα από αυτά χρησιμοποίησε ένα μοντέλο αιματώματος ποντικού για την αξιολόγηση ενδοκράνιας αιμορραγίας σχετιζόμενη με τη ριβαροξαμπάνη. Η χρήση FFP απέτρεψε την υπερβολική επέκταση του αιματώματος και αποκατέστησε τη δραστηριότητα των ανεπαρκών παραγόντων II και X. Ωστόσο, δεν διόρθωσε πλήρως τον παρατεταμένο χρόνο προθρομβίνης.⁹⁹ Σε μια παρόμοια μελέτη ποντικού με ενδοκράνια αιμορραγία σχετιζόμενη με τη δαβιγατράνη, από τους ίδιους ερευνητές, η χορήγηση FFP συσχετίστηκε με την μείωση της επέκτασης αιματώματος σε χαμηλές δόσεις δαβιγατράνης (4,5 mg / kg) αλλά δεν είχε καμία επίδραση σε υψηλότερες δόσεις (9 mg / kg). Επιπλέον, η χρήση FFP σε αυτό το μοντέλο δεν επηρέασε τη θνησιμότητα εντός 24 ωρών.¹⁰⁰ Οι αναφορές για την επίδραση του FFP στην ενδοκράνια αιμορραγία που σχετίζεται με τα NOACs σε κλινικό περιβάλλον, περιορίζονται σε case reports.^{101,102}

Ο ανασυνδυασμένου παράγοντας VIIa (Recombinant factor VIIa, rFVIIa) δρα τοπικά στη θέση του τραύματος όπου εκτίθεται ο ιστικός παράγοντας, ενεργοποιώντας τα αιμοπετάλια και ενισχύοντας τη δημιουργία θρομβίνης. Σε θεραπευτικές δόσεις, ο rFVIIa ενεργοποιεί τον παράγοντα X στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων με επακόλουθη έκρηξη θρομβίνης.¹⁰³ Διάφορα μελέτες ζώων έχουν αξιολογήσει τη χρήση του rFVIIa σε ενδοκράνια αιμορραγία σχετιζόμενη NOAC. Αυτές οι μελέτες έδειξαν ότι ο rFVIIa μπορεί να αποτρέψει την επέκταση του αιματώματος σχετιζόμενη με τη ριβαροξαμπάνη και να διορθώσει τον χρόνο προθρομβίνης και τη θρομβοελαστογραφία σε αιμορραγία υπό ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη και εδοξαμπάνη.⁹⁷ Μελέτες in-vitro δείχνουν ότι ο rFVIIa μπορεί να αντιστρέψει τις επιδράσεις της απιξαμπάνης και της ριβαροξαμπάνης. Ο rFVIIa σε διάφορες συγκεντρώσεις (5-50 mcg/ml) μπορεί να αντιστρέψει τον χρόνο προθρομβίνης που προκαλείται από τη ριβαροξαμπάνη, να μειώσει τον χρόνο καθυστέρησης στην παραγωγή θρομβίνης και να μειώσει το χρόνο πήξης σε ολικό αίμα σε υγιείς εθελοντές. Αυτά τα in-vitro αποτελέσματα δεν έχουν μεταφραστεί σε κλινική πρακτική στη θεραπεία ενδοκράνιας αιμορραγίας καθώς υπάρχει σημαντική αύξηση των θρομβοεμβολικών επιπλοκών. Επιπλέον, οι κλινικές δοκιμές

καταδεικνύουν ότι ο rFVIIa δεν βελτιώνει την επιβίωση ή τη λειτουργική έκβαση μετά την ενδοκράνια αιμορραγία.^{104,105}

Τα 3 ή 4 παραγόντων συμπυκνωμένα προθρομβινικά συμπλέγματα (prothrombin complex concentrates, PCC) συστηνόντουσαν “of label” για τη διαχείριση της ενδοκράνιας αιμορραγίας σχετιζόμενης με τα NOACs, πριν την έγκριση αντιδότη.⁷⁶ Όλα τα προϊόντα PCC περιέχουν τους παράγοντες πήξης II, IX και X αλλά διαφοροποιούνται ως προς το αν περιέχουν τον παράγοντα VII ή όχι. Τα 3fPCC περιέχουν ελάχιστο ή καθόλου παράγοντα VII, ενώ τα 4fPCC περιέχουν μεγαλύτερες ποσότητες. Το aPCC περιέχει ενεργοποιημένο παράγοντα VII.¹⁰⁶ Τα 4fPCC περιέχουν επίσης πρωτεΐνη C, S και ηπαρίνη.¹⁰⁷ Η χρήση των PCC για την αντιστροφή της δράσης των NOACs έχουν αξιολογηθεί σε αρκετές αναδρομικές μελέτες, μελέτες παρατήρησης και σε κλινικές δοκιμές φάσης I. Σε υγιείς εθελοντές που έλαβαν θεραπευτικές δόσεις ριβαροξαμπάνης και δαβιγατράνης, η ex-vivo ανάλυση της δραστηριότητας της θρομβίνης ενισχύθηκε περισσότερο με aPCC σε ασθενείς που έλαβαν ριβαροξαμπάνη αλλά όχι δαβιγατράνη.¹⁰⁸ Τα δεδομένα για τα PCC σε ασθενείς με αιμορραγία είναι αντικρουόμενα. Μια μελέτη σειράς εξέτασε τις επιπλοκές μείζον αιμορραγίας σχετιζόμενης με τη χρήση της ριβαροξαμπάνης ή απιξαμπάνης και περιλάμβανε 59 ασθενείς με ενδοκράνια αιμορραγία. Η αιμόσταση με 4fPCC θεωρήθηκε αποτελεσματική στο 73% των ασθενών με ενδοκράνια αιμορραγία. Θρομβοεμβολικά συμβάντα παρατηρήθηκαν στο 4% των ασθενών.¹⁰⁹ Σε μια πολυκεντρική, αναδρομική μελέτη σειράς, οι ερευνητές αξιολόγησαν την επίδραση των PCC στην επέκταση του αιματώματος σε 190 ασθενείς με ενδοκράνια αιμορραγία σχετιζόμενη με NOAC. Η χορήγηση PCC δεν μείωσε την επίπτωση της επέκτασης του αιματώματος. Ωστόσο, λιγότεροι από τους μισούς ασθενείς έλαβαν την κατάλληλη δόση 4fPCC, μεγαλύτερη από 25 IU / kg¹¹⁰ Το πως οι διαφορετικές δόσεις PCC επηρεάζουν τις αιμορραγίες, έχει εξεταστεί σε μια διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, αμφίδρομη διασταυρούμενη δοκιμή φάσης I. Η αιμορραγία προκλήθηκε μέσω βιοψίας και στους ασθενείς στους οποίους ελάμβαναν εδοξαμπάνη (60mg) χορηγήθηκαν διαφορετικές δόσεις PCC (50, 25, 10 IU / kg). Η μόνη δόση που είχε ως αποτέλεσμα την πλήρη αναστροφή της διάρκειας αιμορραγίας και το ενδογενές δυναμικό θρομβίνης ήταν 50 IU/kg.¹¹¹

Ειδικά αντίδοτα

Οι ειδικοί παράγοντες αναστροφής στοχεύουν σε ένα ή περισσότερα αντιπηκτικά φάρμακα απευθείας για να αναστρέψουν την αντιπηκτική τους δράση. Αυτοί οι παράγοντες δεν έχουν άμεση επίδραση στον καταρράκτη πήξης.⁹⁷

Το Idarucizumab αποτελεί τμήμα ανθρωποποιημένου μονοκλωνικού αντισώματος με υψηλή συγγένεια για τη δαβιγατράνη. Χορηγείται με δύο ενδοφλέβιες δόσεις των 2,5gr και συνδέεται με τη δαβιγατράνη με 350 φορές μεγαλύτερη συγγένεια απ' ό τι η θρομβίνη και αναστρέφει γρήγορα την αντιπηκτική της δράση.¹¹² Η δράση του είναι ειδική μόνο για τη δαβιγατράνη και επομένως δεν αναστρέφει την αντιπηκτική δράση άλλων άμεσων αναστολέων της θρομβίνης. Παρόλο που καμία προοπτική δοκιμή δεν αξιολόγησε την αναστροφή της δαβιγατράνης με το idarucizumab, συγκεκριμένα σε ασθενείς με ενδοκράνια αιμορραγία, περίπου το ένα τρίτο των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη RE-VERSE AD (Reversal Effects of Idarucizumab on Active Dabigatran) που αξιολόγησε την ανεξέλεγκτη ή απειλητική για τη ζωή αιμορραγία, είχαν ενδοκράνια αιμορραγία.¹¹³ Σε αυτή τη δοκιμή, μετά τη χορήγηση του idarucizumab παρουσιάστηκε ταχεία και παρατεταμένη αναστροφή της πήξης και όλοι οι ασθενείς παρουσίασαν φυσιολογικούς χρόνους αραιωμένης θρομβίνης (dTT) και χρόνους πήξης της εκαρίνης (ECT) στις 4 ώρες. Μόνο τρεις ασθενείς (από τους 506) είχαν συγκέντρωση μη δεσμευμένης δαβιγατράνης πάνω από 20ng/ml μετά τη χορήγηση του idarucizumab. Αυτή η συγκέντρωση είναι σημαντικά μικρότερη από μια συνηθισμένη ελάχιστη συγκέντρωση, περίπου 80ng/ml που έχουν οι ασθενείς που λαμβάνουν δαβιγατράνη.^{113,114} Αν και γενικά οι χρόνοι πήξης και οι συγκεντρώσεις δαβιγατράνης υποδηλώνουν ταχεία αναστροφή με το idarucizumab, στη μελέτη δεν διενεργήθηκαν αξονικές τομογραφίες εγκεφάλου και ως εκ τούτου, η επέκταση της ενδοκράνιας αιμορραγίας δεν αξιολογήθηκε ως δείκτης για τη διακοπή της αιμορραγίας σε ασθενείς με ενδοκράνια αιμορραγία. Οι 6 από τους 98 ασθενείς (6%) με ενδοκράνια αιμορραγία εμφάνισαν θρομβωτικό επεισόδιο εντός 30 ημερών από τη χορήγηση του idarucizumab, αλλά κανένα από αυτά τα άτομα δεν είχε ξεκινήσει ξανά την αντιπηκτική αγωγή πριν από την εκδήλωση. Οι συγκεντρώσεις της μη δεσμευμένης δαβιγατράνης άρχισαν να αυξάνονται μετά από 24 ώρες από τη χορήγηση του idarucizumab στο 23% των ασθενών της μελέτης. Δέκα από αυτούς

τους ασθενείς, είχαν επαναλαμβανόμενη ή συνεχιζόμενη αιμορραγία και τρεις ασθενείς έλαβαν μια επιπλέον δόση idarucizumab.¹¹³

Το Andexanet alfa εγκρίθηκε το 2018 από το FDA και το 2019 από τον EMA για την αναστροφή της δράσης της ριβαροξαμπάνης και της απιξαμπάνης. Το Andexanet alfa δρα δεσμεύοντας τον αναστολέα του παράγοντα Xa για να ελευθερώσει τον ενδογενή παράγοντα Xa ώστε να συμμετάσχει στον καταρράκτη πήξης.¹¹⁵ Σε αντίθεση με τους μη ειδικούς παράγοντες αναστροφής, το andexanet alfa δεν ενισχύει τη δραστηριότητα της θρομβίνης, αλλά επιτρέπει στον ενδογενή παράγοντα Xa να παραμείνει μη δεσμευμένος και ενεργός. Κατά συνέπεια, η χορήγησή του αποκαθιστά τη φυσιολογική δράση του παράγοντα Xa και την πηκτική δράση χωρίς να δημιουργεί μια αυξημένη πηκτική κατάσταση. Δύο δοσολογικά σχήματα έχουν εγκριθεί για την αναστροφή της απιξαμπάνης και της ριβαροξαμπάνης. Η συνιστώμενη δοσολογία του andexanet alfa (υψηλή/χαμηλή) βασίζεται στο χρόνο από την τελευταία δόση που έλαβε ο ασθενής και στον αναστολέα παράγοντα Xa.⁹⁷ Αρχικά η δράση του andexanet alfa εξετάστηκε σε υγιή άτομα που λαμβάναν απιξαμπάνη (5mg δύο φορές την ημέρα) και ριβαροξαμπάνη (20mg μία φορά την ημέρα). Η αντι-FXa δράση μειώθηκε πάνω από 90% με τη χορήγηση του andexanet alfa, ενώ υπήρξε μια αύξηση της δράσης μετά την ολοκλήρωση της χορήγησης.¹¹⁶ Η μεγάλη μελέτη φάσης IV ANNEXA-4 (Andexanet Alfa a Novel Antidote to the Anticoagulation Effects of Factor Xa Inhibitors-4) που αξιολόγησε τη χρήση του andexanet alfa σε αιμορραγίες σχετιζόμενες με αναστολείς του παράγοντα Xa περιλάμβανε 254 ασθενείς, εκ των οποίων οι 171 ασθενείς είχαν ενδοκράνια αιμορραγία. Τα δύο κύρια συμπεράσματα της μελέτης ήταν η μείωση της αντι-FXa δραστηριότητας και η αποτελεσματική αιμόσταση. Η διάμεση τιμή για αντι-FXa δράση μειώθηκε κατά 92% στους ασθενείς που λάμβαναν απιξαμπάνη ή ριβαροξαμπάνη. Μεταξύ των ασθενών με ενδοκράνια αιμορραγία, το 80% θεωρήθηκε ότι είχε εξαιρετική ή καλή αιμόσταση στις 12 ώρες. Στη μελέτη, το 10% όλων των ασθενών εμφάνισαν θρομβοεμβολικό επεισόδιο κατά την περίοδο παρακολούθησης των 30 ημερών και το 14% των ασθενών πέθανε εντός 30 ημερών μετά την ένταξη. Αυτό το ποσοστό θρομβοεμβολικών συμβάντων ήταν υψηλότερο από το 4% που παρατηρήθηκε με τη χορήγηση 4FCC, αλλά το ποσοστό θνησιμότητας 30 ημερών ήταν χαμηλότερο. Στην ομάδα των ασθενών με ενδοκράνια αιμορραγία, υπήρξε μια συσχέτιση με τη μείωση της αντι-FXa δραστηριότητας και της κλινικής ανταπόκρισης αλλά δεν ήταν αρκετά ισχυρή, ώστε μια αλλαγή της αντι-FXa

δραστικότητας να χρησιμοποιήσει ως προγνωστικός παράγοντας κλινικής ανταπόκρισης.¹¹⁷

Το ciraparantag είναι ένα συνθετικό μόριο που συνδέεται με τις ηπαρίνες και όλα τα NOACs με δεσμούς υδρογόνου.¹¹⁸ Το ciraparantag δεν έχει εγκριθεί ακόμα για χρήση. Το φάρμακο έχει μελετηθεί σε δοκιμές φάσης I για αξιολόγηση της ασφάλειας και της φαρμακοκινητικής στην αναστροφή της ενοξαπαρίνης και της εδοξαμπάνης.^{118,119} Επιπλέον, βρίσκονται σε εξέλιξη δοκιμές φάσης II για την εκτίμηση της χρήσης του σε ασθενείς που λαμβάνουν απιξαμπάνη και ριβαροξαμπάνη. Εάν εγκριθεί το ciraparantag μπορεί να αποτελέσει έναν καθολικό παράγοντα αναστροφής για τα περισσότερα αντιπηκτικά.⁹⁷

Κατευθυντήριες οδηγίες για αναστροφή των NOACs στην ενδοκράνια αιμορραγία

Οι κατευθυντήριες οδηγίες του 2019 του Ευρωπαϊκού Οργανισμού ΑΕΕ (European Stroke Organisation, ESO) για την αναστροφή των από του στόματος αντιπηκτικών στην ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, σε ενήλικους ασθενείς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία υπό δαβιγατράνη, συστήνουν με ισχυρή ένδειξη τη χρήση του idarucizumab για αναστροφή της δράσης της δαβιγατράνης. Σε ενήλικους ασθενείς με ενδοεγκεφαλική αιμορραγία υπό NOACs (αναστολείς FXa) συστήνεται η χρήση 4fPCC (37,5-50 IU/kg) για αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης, ενώ στους ασθενείς υπό ριβαροξαμπάνη ή απιξαμπάνη, μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί το andexanet alfa. Η χρήση FFP για βελτίωση πρόγνωσης, μείωση θνησιμότητας, μείωση επέκτασης αιματώματος ή αναστροφής δράσης των NOACs δεν συστήνεται, όπως και του ciraparantag εκτός από κλινικές δοκιμές.⁹³

Πίνακας 8 Περίληψη κατευθυντηρίων οδηγιών για αναστροφή των NOACs σε ενδοεγκεφαλική αιμορραγία

Κατευθυντήριες οδηγίες	Ειδικά αντίδοτα	PCC	FFP	rFVIIa	Ενεργός άνθρακας	Αιμοδιάλυση
European Stroke Organisation 2019 ⁹³	Andexanet alfa για ριβαροξαμπάνη και απιξαμπάνη	4fPCC (37,5-50 IU/kg) για αναστολείς FXa				
	Idarucizumab για τη δαβιγατράνη					
American Heart Association 2017 ¹²⁰	Idarucizumab για τη δαβιγατράνη	PCC για ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη, εδοξαμπάνη μέχρι την έγκριση ειδικών αντιδότην				
Neurocritical Care Society/ Society of Critical Care Medicine 2015 ⁷⁶	Idarucizumab (5 gr iv σε δύο διαιρεμένες δόσεις) για αναστροφή δαβιγατράνης	Για αναστολείς Χα: 4fPCC (50 U/kg) ή aPCC (50 U/kg) εάν η ICH συνέβη εντός 3-5 THL έκθεσης στο φάρμακο ή στα πλαίσια ηπατικής ανεπάρκειας Για δαβιγατράνη: εάν το idarucizumab δεν είναι διαθέσιμο	Μη ξεκάθαρη χρησιμότητα	4fPCC ή aPCC συνιστάται έναντι rFVIIa λόγω χαμηλότερου κινδύνου για θρομβοεμβολικά συμβάντα	50gr ενεργού άνθρακα σε διασωληνομένους ασθενείς με ICH με εντερική πρόσβαση ή/και σε αυτούς χαμηλό κίνδυνο εισρόφησης εντός 2 ωρών από τη λήψη	Για δαβιγατράνη: εάν το idarucizumab δεν είναι διαθέσιμο και ο ασθενής έχει νεφρική ανεπάρκεια ή έλαβε μεγάλη δόση ή κλινικά σημαντική αιμορραγία παρά την αγωγή με idarucizumab ή PCC
American Heart Association/ American Stroke Association 2015 ⁹⁴	Υπό μελέτη εκείνη την χρονική περίοδο	aPCC/PCCs για δαβιγατράνη, ριβαροξαμπάνη ή απιξαμπάνη σε ατομική βάση σε περίπτωση αυξημένου INR				

3.4 Επανεναρξη αντιπηκτικής αγωγής

3.4.1 Κίνδυνος επανεμφάνισης αιμορραγίας

Σε ασθενείς με ιστορικό ενδοκράνιας αιμορραγίας χωρίς αντιπηκτική αγωγή, ο ετήσιος κίνδυνος υποτροπής κυμαίνεται από 0 έως 8,6%. Σε ασθενείς που συνεχίζουν την από του στόματος αντιπηκτική αγωγή, αυτός ο αριθμός κυμαίνεται από 2,5 έως 8%.¹²¹ Σε μια πολυκεντρική μελέτη 267 ασθενών, η συνέχιση της βαρφαρίνης συσχετίστηκε με 2,56% ετήσιο κίνδυνο επανεμφάνισης ενδοκράνιας αιμορραγίας.¹²²

Υπάρχουν κάποιοι παράγοντες που παίζουν ρόλο στην επανεμφάνιση της ενδοκράνιας αιμορραγίας. Για παράδειγμα η θέση της αιμορραγίας είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου. Η λοβώδης αιμορραγία έχει υψηλότερη συχνότητα επανεμφάνισης ενδοκράνιας αιμορραγίας σε σχέση με την αιμορραγία εν τω βάθει δομών (22% έναντι 4% για διετή συχνότητα, $p = 0.007$).¹²² Σε μια μελέτη, η σοβαρή αρτηριακή υπέρταση (συστολική αρτηριακή πίεση ≥ 160 mmHg ή διαστολική αρτηριακή πίεση ≥ 110 mmHg), συσχετίστηκε με εξαπλάσιο κίνδυνο ενδοκράνιας αιμορραγίας.¹²³ Επιπλέον, οι ασθενείς με πρόσφατες ενδοεγκεφαλικές μικροαιμορραγίες έχουν σημαντικό κίνδυνο επανεμφάνισης ενδοκράνιας αιμορραγίας.^{124,125} Η λευκοεγκεφαλοπάθεια επίσης έχει συσχετιστεί υψηλό κίνδυνο σοβαρής ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας.¹²⁶ Τέλος η εθνικότητα μπορεί να αποτελέσει σημαντικό παράγοντα κινδύνου. Στις μεγάλες μελέτες των NOACs, οι Ασιάτες είχαν υψηλότερο κίνδυνο ενδοκράνιας αιμορραγίας.¹²⁷⁻¹³⁰

Έχουν προταθεί αρκετές κλίμακες αξιολόγησης κινδύνου αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων των mOBRI (modified Outpatient Bleeding Risk Index)¹³¹, HEMORR₂HAGES (Hepatic or Renal Disease, Ethanol Abuse, Malignancy, Older Age, Reduced Platelet Count or Function, Re-Bleeding Risk, Hypertension, Anemia, Genetic Factors, Excessive Fall Risk, Stroke)¹³², Shireman¹³³, HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly)¹³⁴, ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation)¹³⁵ και του ORBIT (national Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation).¹³⁶ Από όλες αυτές τις κλίμακες αξιολόγησης η HAS-BLED (Πίνακας 2) έχει βρεθεί ότι είναι

αξιόπιστη στην πρόβλεψη της ενδοκράνιας αιμορραγίας και της υποτροπής της μετά το πρώτο επεισόδιο.¹³⁷⁻¹³⁹ Ασθενείς με βαθμολογία 0-1 θεωρούνται χαμηλού, με 2 μεσαίου και με ≥ 3 υψηλού κινδύνου για αιμορραγία. Η συχνότητα επανεμφάνισης ενδοκράνιας αιμορραγίας με βαθμολογία HAS-BLED 1 έχει υπολογιστεί στο 1,37% ενώ με βαθμολογία 4 στο 2,90% ανά ασθενή/έτος.¹³⁸ Αν και ορισμένοι ασθενείς έχουν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου ή υψηλή βαθμολογία κινδύνου αιμορραγίας, αυτό δεν πρέπει να θεωρείται απόλυτη αντένδειξη για αντιπηκτική αγωγή. Η κλίμακα αξιολόγησης κινδύνου αιμορραγίας χρησιμοποιείται για τον εντοπισμό των ασθενών που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγίας, για την πιο προσεκτική επανεκτίμηση και παρακολούθηση μετά την επανέναρξη του αντιπηκτικής αγωγής και δεν χρησιμοποιείται ως αφορμή για την διακοπή της.¹⁴⁰ Με τη διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής οι ασθενείς αντιμετωπίζουν μεγαλύτερο θρομβοεμβολικό κίνδυνο, ο οποίος μπορεί να αυξήσει τη θνησιμότητα.¹⁴¹

3.4.2 Κίνδυνος θρομβοεμβολής με τη διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής

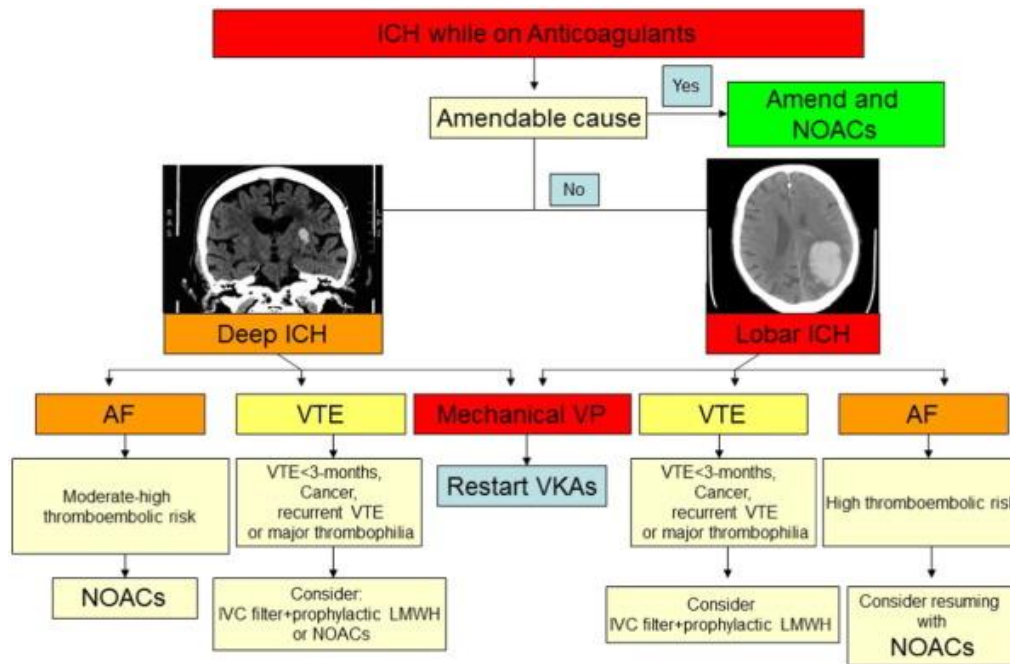
Η επανέναρξη της αντιπηκτικής αγωγής είναι σημαντική στους ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή, ειδικά με υψηλό CHA₂DS₂-VASc score. Ο κίνδυνος ισχαιμικού ΑΕΕ στους ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή χωρίς αντιπηκτική αγωγή είναι πενταπλάσιος σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.^{4,8} Η συνέχιση της αντιπηκτικής αγωγής μπορεί να μειώσει το θρομβοεμβολικό κίνδυνο μετά από ενδοκράνια αιμορραγία. Μια μετα-ανάλυση 29 κλινικών δοκιμών έχει δείξει μείωση των ΑΕΕ κατά περίπου 60% και 20% με την αντιπηκτική και την αντιαμοπεταλιακή αγωγή αντίστοιχα, σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή.⁴¹ Μια άλλη μελέτη που σύγκρινε την από του στόματος αντιπηκτική αγωγή με διπλή αντιαμοπεταλιακή αγωγή (ασπιρίνη + κλοπιδογρέλη), έδειξε ανωτερότητα της αντιπηκτικής αγωγής με μείωση των ΑΕΕ κατά περίπου 40%.⁴²

Μερικοί παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολή αποτελούν: κοιλιακή μαρμαρυγή, καρδιακή ανεπάρκεια, αγγειακή νόσος, μηχανική βαλβίδα, ιστορικό φλεβοθρόμβωσης, γυναικείο φύλο, πρόσφατο χειρουργείο.¹⁴² Για την αξιολόγηση θρομβοεμβολικού κινδύνου στην κοιλιακή μαρμαρυγή χρησιμοποιούνται κυρίως οι κλίμακες CHADS₂¹⁴³ και CHA₂DS₂-VASc¹⁴⁴ (Πίνακας 1). Αρκετοί παράγοντες είναι

κοινοί για κίνδυνο θρομβοεμβολής και ενδοκράνιας αιμορραγίας, όπως: μεγάλη ηλικία, διαταραχές πηκτικότητας, ιστορικό ισχαιμικού ΑΕΕ και κακοήθειες.¹⁴²

3.4.3 Ισορροπία κινδύνου αιμορραγίας-θρομβοεμβολής

Οι μελέτες δείχνουν ότι η επανέναρξη της αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή και ενδοκράνια αιμορραγία μειώνει το θρομβοεμβολικό κίνδυνο και τη θνησιμότητα χωρίς να αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο επαναιμορραγίας. Σε μια αναδρομική μελέτη ασθενών με ενδοκράνια αιμορραγία υπό αντιπηκτική αγωγή, στους 172 (23,9%) από τους 719 επιζήσαντες έγινε επανέναρξη αντιπηκτικής αγωγής κατά μέσο όρο 31 μέρες μετά την αιμορραγία (με εύρος 18-68 μέρες). Από τους ασθενείς το 68% είχαν μηχανική βαλβίδα και το 19,4% κοιλιακή μαρμαρυγή. Μετά από παρακολούθηση ενός έτους, παρατηρήθηκαν σε σημαντικό βαθμό, λιγότερα ισχαιμικά συμβάντα στους ασθενείς που ξεκίνησαν ξανά την αντιπηκτική αγωγή (5,2% έναντι 15%, $P < 0,001$). Η συχνότητα των αιμορραγικών επιπλοκών δεν είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά (8,1% έναντι 6,6%, $P = 0,48$). Η ανάλυση των ασθενών που είχαν κοιλιακή μαρμαρυγή έδειξε μείωση της μακροπρόθεσμης θνησιμότητας (HR 0.258 (95% CI, 0.125-0.534, $P < .001$)).¹⁴⁵ Σε μια άλλη μελέτη 1752 ασθενών, η επανέναρξη της αντιπηκτικής αγωγής συσχετίστηκε με μείωση των ισχαιμικών ΑΕΕ και συστηματικών εμβολών, με περίπου ίδια συχνότητα επανεμφάνισης αιμορραγικών ΑΕΕ και μείωση της θνησιμότητας ανεξαρτήτου αιτιολογίας. Επίσης η πενταετής επιβίωση των ασθενών που ξεκίνησαν αντιπηκτική αγωγή ήταν καλύτερη.¹⁴⁶ Σε μια πιο πρόσφατη αναδρομική μελέτη, η υποτροπή της αιμορραγίας αριθμητικά ήταν μεγαλύτερη σε αυτούς που δεν συνέχισαν την αντιπηκτική αγωγή χωρίς όμως στατιστική σημαντικότητα (7,6% έναντι 3,7%, $p = 0,497$). Το υποτροπιάζον ICH εμφανίστηκε σε αριθμητικά μεγαλύτερο, αλλά στατιστικά μη σημαντικό ποσοστό ασθενών που δεν επανέλαβαν θεραπεία με βαρφαρίνη (7,6% έναντι 3,7%, $p = 0,497$). Ομοίως, οι ασθενείς που δεν συνέχισαν την αντιπηκτική αγωγή είχαν τριπλάσια (12,3% έναντι 3,7%, $p = 0,092$) και περίπου διπλάσια (31,1% έναντι 18,5%, $p = 0,089$) ποσοστά θρόμβωσης και ανεξαρτήτου αιτιολογίας θνησιμότητα κατά την παρακολούθηση.¹⁴⁷ Επίσης μια μετα-ανάλυση 8 μελετών με 5306 ασθενείς επιβεβαίωσε τα παραπάνω ευρήματα.¹⁴⁸



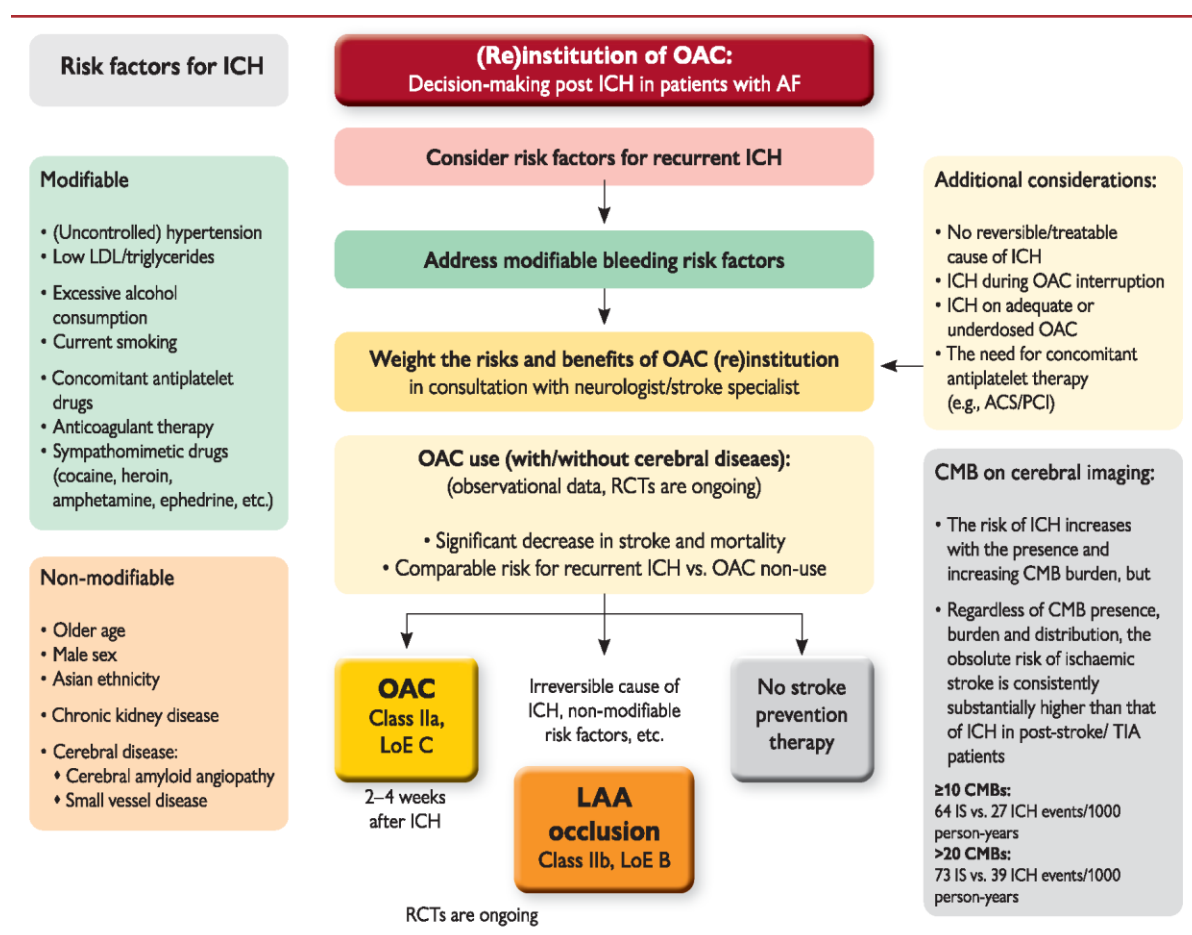
Σχήμα 4 Αλγόριθμος επανέναρξης αντιπηκτικής αγωγής μετά από ενδοκράνια αιμορραγία¹⁴⁹

3.4.4 Χρόνος επανέναρξης της αντιπηκτικής αγωγής

Ο χρόνος επανέναρξης της αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή μετά από ενδοκράνια αιμορραγία δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Τα περισσότερα δεδομένα προέρχονται από αναδρομικές μελέτες. Σε μια συστηματική ανασκόπηση 492 ασθενών με διάφορες ενδείξεις για αντιπηκτική αγωγή, διαπιστώθηκε ότι υπήρχε αυξημένος κίνδυνος υποτροπής ενδοκράνιας αιμορραγίας εάν η από του στόματος αντιπηκτική αγωγή ξεκινούσε εντός 72 ωρών και ο κίνδυνος θρομβοεμβολικών επιπλοκών ήταν σημαντικά υψηλότερος εάν η αντιπηκτική αγωγή είχε διακοπεί πέραν των 72 ωρών.¹⁵⁰ Μια αναδρομική μελέτη που ανέλυσε 234 ασθενείς με ενδοκράνια αιμορραγία σχετιζόμενη με βαρφαρίνη, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η από του στόματος αντιπηκτική αγωγή πρέπει να διακοπεί για 10-30 εβδομάδες για αποφυγή υποτροπής ενδοκράνιας αιμορραγίας.¹⁵¹ Σε μια μελέτη παρατήρησης η οποία περιελάμβανε 2619 επιζώντες με κοιλιακή μαρμαρυγή και πρώτο επεισόδιο ενδοκράνιας αιμορραγίας, με συνολικά 5759 ανθρωπο-έτη παρακολούθησης, αναφέρεται ότι ο βέλτιστος χρόνος επανέναρξης της αντιπηκτικής αγωγής ήταν 7-8 εβδομάδες. Για άνδρες υψηλού κινδύνου ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 6$), ο συνολικός κίνδυνος ΑΕΕ ή αγγειακού θανάτου εντός 3 ετών ήταν 14,3% όταν η αντιπηκτική αγωγή ξεκίνησε 8 εβδομάδες μετά την ενδοκράνια αιμορραγία, έναντι

23,6% χωρίς αντιπηκτική αγωγή και 17% έναντι 28,6% για υψηλού κινδύνου γυναίκες (CHA2DS2-VASc \geq 7).¹⁵²

Με τα περιορισμένα και τα ποικίλα δεδομένα από τις υπάρχουσες μελέτες, οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες διαφέρουν στις συστάσεις τους σχετικά με το πότε πρέπει να γίνει επανέναρξη της αντιπηκτικής αγωγής. Οι κατευθυντήριες οδηγίες της AHA/ASA 2015 (American Heart Association / American Stroke Association) προτείνουν τη διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής για τουλάχιστον 4 εβδομάδες σε ασθενείς χωρίς μηχανικές καρδιακές βαλβίδες.⁹⁴ Η ESC 2020 (European Society of Cardiology) συστήνει την καθυστέρηση της επανέναρξης της αντιπηκτικής αγωγής για 2-4 βδομάδες μετά την οξεία φάση.¹ (Πίνακας 9) (Σχήμα 5)



Σχήμα 5 Επανάραξη αντιπηκτικής αγωγής μετά από ενδοκράνια αιμορραγία¹

Κατευθυντήριες οδηγίες	Χρόνος επανέναρξης
European Society of Cardiology 2020 ¹	2-4 βδομάδες
American Heart Association / American Stroke Association 2015 ⁹⁴	4 βδομάδες

3.4.5 Σύγκλιση ωτίου αριστερού κόλπου

Το ωτίο του αριστερού κόλπου (left atrial appendage, LAA) αποτελεί ένα εμβρυϊκό κατάλοιπο του αριστερού κόλπου. Είναι μια μακρά σωληνοειδής κοιλότητα, σε συνέχεια με τον αριστερό κόλπο. Από τα τέλη της δεκαετίας του 1940, αναγνωρίστηκε ότι η ανατομία του LAA μπορεί να οδηγήσει σε στάσιμη ροή αίματος στην κολπική μαρμαρυγή που προδιαθέτει σε σχηματισμό θρόμβων.¹⁵³

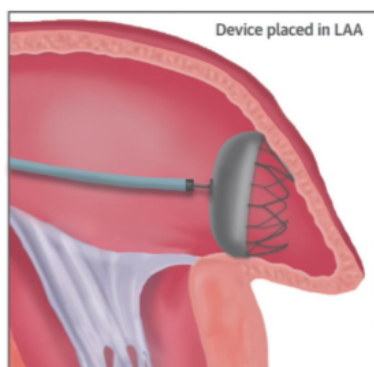
Η διαδερμική σύγκλιση του LAA μπορεί να είναι μια εναλλακτική επιλογή σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για υποτροπιάζουσα αιμορραγία. Η συσκευή WATCHMAN (Εικόνα 6) είναι ένα αυτο-επεκτεινόμενο φίλτρο σε σχήμα ομπρέλας, καλυμμένη από μια πορώδη μεμβράνη τερεφθαλικού πολυαιθυλενίου στην εγγύς επιφάνειά της. Η εμφύτευση πραγματοποιείται με πρόσβαση από τη μηριαία φλέβα και το σύστημα προχωρά στον αριστερό κόλπο μέσω μεσοκολπικού διαφράγματος. Η συσκευή έχει σχεδιαστεί έτσι ώστε να εμφυτεύεται μόνιμα στο LAA για να αποφευχθεί η δημιουργία θρόμβου και της εμβολής με την απομόνωσή του από την κυκλοφορία. Χρειάζονται περίπου 45 ημέρες για να αναπτυχθεί ένα ενδοθηλιακό στρώμα πάνω από τη συσκευή, μετά το οποίο η αντιπηκτική αγωγή σταματά, εάν το διοισοφάγειο υπερηχογράφημα δεν δείχνει επικοινωνία ή δείχνει jet μικρότερο από 5 mm σε διάμετρο μεταξύ LAA και αριστερού κόλπου (ορισμός της καλής σύγκλισης LAA).¹⁵³

Η μελέτη PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients With Atrial Fibrillation) συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της διαδερμικής σύγκλισης του LAA με τη βαρφαρίνη σε ασθενείς με μη βαλβιδικής αιτιολογίας κολπική μαρμαρυγή με

τουλάχιστον 1 παράγοντα κινδύνου (προηγούμενο AEE ή παροδικό ισχαιμικό AEE, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, σακχαρώδης διαβήτης, υπέρταση ή ηλικία ≥ 75). Η μελέτη έδειξε ότι η συσκευή WATCHMAN δεν ήταν κατώτερη από τη βαρφαρίνη. Ωστόσο, στην ομάδα των συσκευών σημειώθηκαν περισσότερες επιπλοκές (περικαρδιακές συλλογές και εμβολικά συμβάντα).¹⁵⁴ Στα 4 χρόνια μετά την τοποθέτηση, η συσκευή WATCHMAN συσχετίστηκε με χαμηλότερα ποσοστά καρδιαγγειακού θανάτου και θνησιμότητας όλων των αιτιών, κυρίως λόγω της μείωσης των αιμορραγικών AEE.¹⁵⁵ Η μελέτη PREVAIL (Prospective Randomized Evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure Device in Patients With Atrial Fibrillation Versus Long-Term Warfarin Therapy) συμπεριελάμβανε ομάδα ασθενών με μη βαλβιδικής αιτιολογίας κολπική μαρμαρυγή με υψηλότερο CHA₂DS₂-VASc score σε σχέση με την PROTECT AF. Σε αυτή τη μελέτη σύγκλιση του LAA με τη συσκευή Watchman ήταν κατώτερη από τη βαρφαρίνη για το πρωτεύον σύνθετο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας όλων των αιτιών AEE, καρδιαγγειακού ή ανεξήγητου θανάτου και συστημικής εμβολής αλλά έδειξε μη κατωτερότητα σε σχέση με τη βαρφαρίνη στην εμφάνιση καθυστερημένων ισχαιμικών συμβάντων, όπως ισχαιμικό AEE ή συστημική εμβολή που εμφανίστηκαν μετά τις πρώτες 7 ημέρες μετά την τυχαιοποίηση για να περιοριστεί η επίδραση των πρώιμων περιεπεμβατικών συμβάντων από το μακροπρόθεσμο αποτέλεσμα.¹⁵⁶ Μια μετα-ανάλυση που περιελάμβανε 2406 ασθενείς από τις δοκιμές PROTECT AF και PREVAIL έδειξε ότι οι ασθενείς με σύγκλιση LAA εμφάνισαν λιγότερα αιμορραγικά συμβάντα και χαμηλότερα ποσοστά καρδιαγγειακού θανάτου, αλλά με κόστος υψηλότερης συχνότητας εμφάνισης ισχαιμικών AEE, σε σύγκριση με την ομάδα που ελάμβανε βαρφαρίνη.¹⁵⁷ (Εικόνα 6)

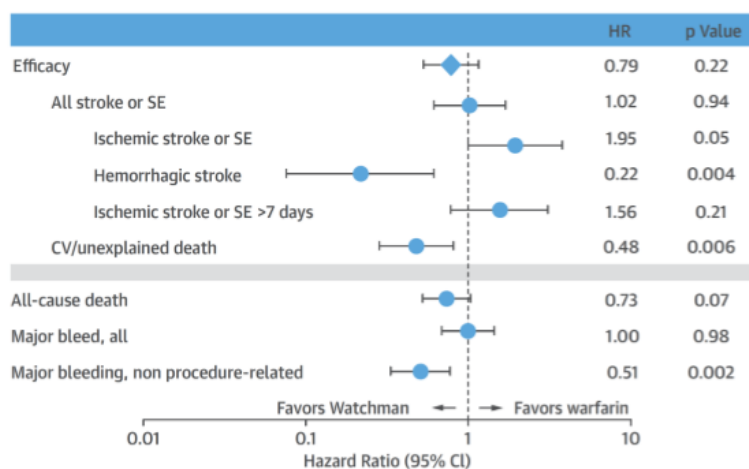
Η συνιστώμενη αντιθρομβωτική αγωγή μετά την τοποθέτηση της συσκευής είναι από του στόματος αντιπηκτική αγωγή + ασπιρίνη για 6 εβδομάδες ακολουθούμενη από κλοπιδογρέλη + ασπιρίνη για 6 μήνες και στη συνέχεια μονοθεραπεία με ασπιρίνη επ' αόριστον. Σε ασθενείς που δεν μπορούν να λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή, ορισμένοι ειδικοί προτείνουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για 6 μήνες.¹⁵⁸

Left Atrial Appendage Closure



2.406 patients from the PROTECT AF and the PREVAIL trials

FIGURE 2 PROTECT AF/PREVAIL Combined: Meta-Analysis Shows Comparable Primary Efficacy Results to Warfarin



The combined data set of all PROTECT AF and PREVAIL Watchman patients versus chronic warfarin patients documented: 1) similarity in overall stroke or systemic embolism; 2) ischemic stroke slightly increased with Watchman but hemorrhagic stroke significantly decreased with warfarin; and 3) all-cause mortality and major nonprocedural bleeding both significantly improved with Watchman. CI = confidence interval; CV = cardiovascular; HR = hazard ratio; SE = systemic embolism; other abbreviations as in Figure 1.

J Am Coll Cardiol. 2015;65(24):2614-23

Εικόνα 6 Συσκευή Watchman – Μετα-ανάλυση PROTECT AF και PREVAIL¹⁵⁷

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESC 2020 και της AHA/ACC/HRS 2019, η διαδερμική σύγκλιση LAA μπορεί να ληφθεί υπόψη για την πρόληψη ΑΕΕ σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και αντένδειξη για μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή (π.χ. ενδοκράνια αιμορραγία με μη αναστρέψιμη αιτία) (IIb,B), ενώ η χειρουργική σύγκλιση μπορεί να ληφθεί υπόψη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση (IIb,C)^{1,159} (Σχήμα 5)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η κολπική μαρμαρυγή είναι η πιο συχνή μορφή καρδιακής αρρυθμίας παγκοσμίως. Η συχνότητα και ο επιπολασμός της αυξάνεται προοδευτικά λόγω της γήρανσης του πληθυσμού και της αύξησης προσδόκιμου επιβίωσης. Η πιο σημαντική επιπλοκή της κολπικής μαρμαρυγής είναι το καρδιοεμβολικό ΑΕΕ, με τη συνηθέστερη θέση σχηματισμού του θρόμβου να είναι το ωτίο του αριστερού κόλπου. Υπολογίζεται ότι το 15-20% όλων των ισχαιμικών ΑΕΕ σχετίζονται με την κολπική μαρμαρυγή.

Η αντιπηκτική αγωγή αποτελεί “ακρογωνιαίο λίθο” στην πρόληψη των καρδιοεμβολικών ΑΕΕ στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Τόσο οι Ευρωπαϊκές όσο και οι Αμερικάνικες κατευθυντήριες οδηγίες συντείνουν την έναρξη από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς αυξημένου κινδύνου για ΑΕΕ ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$ σε άνδρες, ≥ 3 σε γυναίκες). Ωστόσο, μπορεί να προκαλέσει σοβαρές επιπλοκές, με την σημαντικότερη, την ενδοκράνια αιμορραγία η οποία είναι απρόβλεπτη και συχνά επιφέρει τον θάνατο ή αναπηρία. Η θνησιμότητα εντός 30-90 ημερών κυμαίνεται από 40% έως 65%, ενώ ένα χρόνο μετά την αιμορραγία, το 75% των ασθενών είτε έχουν σοβαρή αναπηρία, είτε χάνουν τη ζωή τους.

Οι VKAs, για πολλές δεκαετίες ήταν η μοναδική επιλογή αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Ωστόσο, οι δυσκολίες στη χρήση τους όπως η καθυστερημένη έναρξη δράσης, το στενό θεραπευτικό εύρος, η ανάγκη προσαρμογής της δοσολογίας, η ανάγκη παρακολούθησης του INR, η μεγάλη μεταβλητότητα μεταξύ ατόμων και οι πολυάριθμες αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και τρόφιμα οδήγησαν στην ανακάλυψη των NOACs που είναι απαλλαγμένα από αυτά μειονεκτήματα. Οι μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες των NOACs έχουν δείξει μη κατωτερότητα στην πρόληψη των ΑΕΕ ή συστημικών εμβολών σε ασθενείς με μη βαλβιδικής αιτιολογίας κολπική μαρμαρυγή, χωρίς αύξηση μείζονων αιμορραγιών και στατιστικά σημαντική μείωση ενδοκράνιων αιμορραγιών, σε σύγκριση με τους VKAs και πλέον αποτελούν την πρώτη επιλογή για την πρόληψη ΑΕΕ σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Ωστόσο έχουν λάβει έγκριση μόνο για μη βαλβιδικής αιτιολογίας κολπική μαρμαρυγή. Στους ασθενείς με βαλβιδικής αιτιολογίας κολπική μαρμαρυγή οι VKAs εξακολουθούν να αποτελούν τη μοναδική επιλογή.

Η αναστροφή της αντιπηξίας στην ενδοκράνια αιμορραγία υπό αντιπηκτική αγωγή είναι πολύ σημαντική. Στην περίπτωση των VKAs, τα PCCs και η βιταμίνη K είναι οι παράγοντες ανάστροφης πρώτης εκλογής. Το κυριότερο μειονέκτημα των NOACs όταν πήραν έγκριση, ήταν η έλλειψη αντιδότων. Πρόσφατα έχουν εγκριθεί τα ειδικά αντίδοτα, το idarucizumab για τη δαβιγατράνη και το andexanet alfa για τη ριβαροξαμπάνη και την απιξαμπάνη. Αν και προς το παρόν η διαθεσιμότητά τους είναι περιορισμένη, στο μέλλον αναμένεται να είναι ευρέως διαθέσιμα. Επίσης αναμένονται τα αποτελέσματα των μελετών για το ciraparantag που στο μέλλον μπορεί να αποτελέσει ένα καθολικό αντίδοτο για τα περισσότερα αντιπηκτικά.

Η απόφαση για την επανέναρξη αντιπηκτικής αγωγής είναι πολυπαραγοντική και πρέπει να ληφθούν υπόψη ο κίνδυνος επαναιμορραγίας και ο κίνδυνος θρομβοεμβολής. Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δείχνει ότι η επανέναρξη της αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και ενδοκράνια αιμορραγία μειώνει το θρομβοεμβολικό κίνδυνο και τη θνησιμότητα χωρίς να αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο επαναιμορραγίας. Όσον αφορά το χρόνο επανέναρξης της αντιπηκτικής αγωγής, αυτό δεν έχει μελετηθεί σε ικανοποιητικό βαθμό στις προηγούμενες μελέτες. Η διαθέσιμη βιβλιογραφία προτείνει ένα διάστημα μεταξύ 72 ωρών και 30 εβδομάδων, με τις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες να συνιστούν την επανέναρξη, 2-4 εβδομάδες μετά την ενδοκράνια αιμορραγία. Απαιτούνται μελλοντικές μελέτες για να προσδιοριστούν ο βέλτιστος χρόνος και οι καθοριστικοί παράγοντες για την επανέναρξη της αντιπηκτικής αγωγής. Τέλος, η σύγκλιση του ωτίου του αριστερού κόλπου αποτελεί μια εναλλακτική επιλογή για τους ασθενείς υψηλού αιμορραγικού κινδύνου. (Σχήμα 5) Οι μελέτες που είναι σε εξέλιξη αναμένεται να παρέχουν περισσότερα δεδομένα για την εφαρμογή της μεθόδου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Η κοιλιακή μαρμαρυγή είναι η πιο συχνή μορφή καρδιακής αρρυθμίας.
- Οι ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή και αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολής (CHA2DS2-VASc ≥ 2 σε άνδρες, ≥ 3 σε γυναίκες) πρέπει να λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή.
- Τα NOACs έχουν πιο προβλέψιμο φαρμακοκινητικό και φαρμακοδυναμικό προφίλ και δεν απαιτείται συνεχής εργαστηριακός έλεγχος πηκτικότητας καθώς και στενή κλινική παρακολούθηση του ασθενούς.
- Τα NOACs είναι τουλάχιστον το ίδιο αποτελεσματικά στην πρόληψη των ΑΕΕ ή συστηματικών εμβολών σε ασθενείς με μη βαλβιδικής αιτιολογίας κοιλιακή μαρμαρυγή, χωρίς αύξηση των μείζονων αιμορραγιών και στατιστικά σημαντική μείωση των ενδοκράνιων αιμορραγιών, σε σύγκριση με τους VKAs.
- Η πρόγνωση της ενδοκράνιας αιμορραγίας υπό αντιπηκτική αγωγή είναι πολύ κακή, με πολύ υψηλά ποσοστά θνησιμότητας και αναπηρίας.
- Για αναστροφή των VKAs συντείνεται η χορήγηση PCC.
- Για αναστροφή των NOACs συντείνεται η χορήγηση των ειδικών αντιδότες (idarucizumab για τη δαβιγατράνη, andexanet alfa για τη ριβαροξαμπάνη και την απιξαμπάνη) ή 4fPCC για τους αναστολείς fXa.
- Η απόφαση για την επανέναρξη της αντιπηκτικής είναι πολυπαραγοντική και πρέπει να συνυπολογιστούν ο θρομβοεμβολικός κίνδυνος και ο κίνδυνος αιμορραγίας.
- Η επανέναρξη της αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή και ενδοκράνια αιμορραγία μειώνει το θρομβοεμβολικό κίνδυνο και τη θνησιμότητα χωρίς να αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο της επαναιμορραγίας.

- Ο χρόνος επανέναρξης της αντιπηκτικής αγωγής δεν είναι ξεκάθαρος, με τις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες να συνιστούν την αποφυγή της έναρξης για 2-4 εβδομάδες.
- Η σύγκλιση του ωτίου του αριστερού κόλπου αποτελεί μια εναλλακτική επιλογή για τους ασθενείς υψηλού αιμορραγικού κινδύνου.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612
2. Gutierrez C, Blanchard DG. *Diagnosis and Treatment of Atrial Fibrillation*. Vol 94.; 2016. Accessed March 5, 2021. www.aafp.org/afp.
3. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke*. 2021;16(2):217-221. doi:10.1177/1747493019897870
4. Kornej J, Börschel CS, Börschel CS, et al. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century: Novel Methods and New Insights. *Circ Res*. Published online 2020:4-20. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.316340
5. Pistoia F, Sacco S, Tiseo C, Degan D, Ornello R, Carolei A. The Epidemiology of Atrial Fibrillation and Stroke. *Cardiol Clin*. 2016;34(2):255-268. doi:10.1016/j.ccl.2015.12.002
6. Chung MK, Refaat M, Shen WK, et al. Atrial Fibrillation: JACC Council Perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(14):1689-1713. doi:10.1016/j.jacc.2020.02.025
7. Jame S, Barnes G. Stroke and thromboembolism prevention in atrial fibrillation. *Heart*. 2020;106(1):10-17. doi:10.1136/heartjnl-2019-314898

8. Best JG, Bell R, Haque M, Chandratheva A, Werring DJ. Atrial fibrillation and stroke: A practical guide. *Pract Neurol*. 2019;19(3):208-224. doi:10.1136/practneurol-2018-002089
9. Jagadish PS, Kabra R. Stroke Risk in Atrial Fibrillation: Beyond the CHA2DS2-VASc Score. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(9). doi:10.1007/s11886-019-1189-6
10. Freedman B, Potpara TS, Lip GYH. Stroke prevention in atrial fibrillation. *Lancet*. 2016;388(10046):806-817. doi:10.1016/S0140-6736(16)31257-0
11. Caceres JA, Goldstein JN. Intracranial Hemorrhage. *Emerg Med Clin NA*. 2012;30(3):771-794. doi:10.1016/j.emc.2012.06.003
12. An SJ, Kim TJ, Yoon BW. Epidemiology, risk factors, and clinical features of intracerebral hemorrhage: An update. *J Stroke*. 2017;19(1):3-10. doi:10.5853/jos.2016.00864
13. Hostettler IC, Seiffge DJ, Werring DJ. Intracerebral hemorrhage: an update on diagnosis and treatment. *Expert Rev Neurother*. 2019;19(7):679-694. doi:10.1080/14737175.2019.1623671
14. Ditri ELZ and JW. Diagnosis and Management of Acute Intracerebral Hemorrhage. *Physiol Behav*. 2017;176(1):139-148. doi:10.1016/j.emc.2016.06.010.Diagnosis
15. Hemphill JC, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC. The ICH score: A simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2001;32(4):891-896. doi:10.1161/01.str.32.4.891
16. Naidech AM. Intracranial hemorrhage. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(9):998-1006. doi:10.1164/rccm.201103-0475CI
17. Long B, Koyfman A, Runyon MS. Subarachnoid Hemorrhage: Updates in Diagnosis and Management. *Emerg Med Clin North Am*. 2017;35(4):803-824. doi:10.1016/j.emc.2017.07.001
18. Lawton MT, Vates GE. Subarachnoid Hemorrhage. Solomon CG, ed. *N Engl J Med*. 2017;377(3):257-266. doi:10.1056/NEJMcp1605827

19. Petridis AK, Kamp MA, Cornelius JF, et al. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage-diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(13):226-235. doi:10.3238/arztebl.2017.0226
20. Abraham MK, Chang WTW. Subarachnoid Hemorrhage. *Emerg Med Clin North Am.* 2016;34(4):901-916. doi:10.1016/j.emc.2016.06.011
21. Vega RA, Valadka AB. Natural History of Acute Subdural Hematoma. *Neurosurg Clin NA.* Published online 2017. doi:10.1016/j.nec.2016.11.007
22. Al-mufti F, Mayer SA. Neurocritical Care of Acute Subdural Hemorrhage. *Neurosurg Clin NA.* Published online 2016. doi:10.1016/j.nec.2016.11.009
23. Ng WH, Yeo TT, Seow WT. Non-traumatic spontaneous acute epidural haematoma – report of two cases and review of the literature. *J Clin Neurosci.* 2004;11:683-686. doi:10.1016/j.jocn.2003.12.002
24. Griffiths SJ, Jatavallabhula NS, Mitchell RD. Spontaneous extradural haematoma associated with craniofacial infections: Case report and review of the literature. *Br J Neurosurg.* 2002;16(2):188-191. doi:10.1080/026886902317384553
25. Chaiyasate S, Halewyck S, Van Rompaey K, Clement P. Spontaneous extradural hematoma as a presentation of sinusitis: Case report and literature review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007;71(5):827-830. doi:10.1016/j.ijporl.2007.01.011
26. Ruschel LG, Rego FMM do, Milano JB, Jung GS, Silva Jr LF, Ramina R. Spontaneous intracranial epidural hematoma during rivaroxaban treatment. *Rev Assoc Med Bras.* 2016;62(8):721-724. doi:10.1590/1806-9282.62.08.721
27. Khairat A, Waseem M. *Epidural Hematoma.*; 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30085524>
28. Fawzy AM, Lip GYH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral anticoagulants used in atrial fibrillation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2019;15(5):381-398. doi:10.1080/17425255.2019.1604686
29. Ufer M. Comparative pharmacokinetics of vitamin K antagonists warfarin,

- phenprocoumon and acenocoumarol. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(12):1227-1246. doi:10.2165/00003088-200544120-00003
30. Mekaj A, Mekaj Y, Duci S, Miftari E. New oral anticoagulants: their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:967. doi:10.2147/TCRM.S84210
 31. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018;39(16):1330-1393. doi:10.1093/eurheartj/ehy136
 32. Weitz JI. Factor Xa and thrombin as targets for new oral anticoagulants. *Thromb Res.* 2011;127(SUPPL. 2):S5-S12. doi:10.1016/S0049-3848(10)70147-X
 33. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;64(3):292-303. doi:10.1111/j.1365-2125.2007.02899.x
 34. Stacy Z, Richter S. Practical Considerations for the Use of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation. *Clin Appl Thromb.* 2017;23(1):5-19. doi:10.1177/1076029616634886
 35. Harder S, Graff J. Novel oral anticoagulants: clinical pharmacology, indications and practical considerations. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(9):1617-1633. doi:10.1007/s00228-013-1510-z
 36. Mueck W, Lensing AWA, Agnelli G, Decousus H, Prandoni P, Misselwitz F. Rivaroxaban Population Pharmacokinetic Analyses in Patients Treated for Acute Deep-Vein Thrombosis and Exposure Simulations in Patients with Atrial Fibrillation Treated for Stroke Prevention. *Clin Pharmacokinet.* 2011;50(10):675-686. doi:10.2165/11595320-000000000-00000
 37. Raghavan N, Frost CE, Yu Z, et al. Apixaban Metabolism and Pharmacokinetics after Oral Administration to Humans. *Drug Metab Dispos.*

38. Bounameaux H, Camm AJ. Edoxaban: An Update on the New Oral Direct Factor Xa Inhibitor. *Drugs*. 2014;74(11):1209-1231. doi:10.1007/s40265-014-0261-1
39. Steiner T, Rosand J, Diringer M. Intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy: current practices and unresolved questions. *Stroke*. 2006;37(1):256-262. doi:10.1161/01.STR.0000196989.09900.f8
40. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic Therapy To Prevent Stroke in Patients with Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med*. 1999;131(7):492. doi:10.7326/0003-4819-131-7-199910050-00003
41. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857-867. doi:10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007
42. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2006;367(9526):1903-1912. doi:10.1016/S0140-6736(06)68845-4
43. Blackshear JL, Baker VS, Rubino F, et al. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet (London, England)*. 1996;348(9028):633-638. doi:10.1016/S0140-6736(96)03487-3
44. Albers GW, Diener H-C, Frison L, et al. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA*. 2005;293(6):690-698. doi:10.1001/jama.293.6.690
45. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time

- in therapeutic range. *Circulation*. 2008;118(20):2029-2037.
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.750000
46. White HD, Gruber M, Feyzi J, et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med*. 2007;167(3):239-245.
doi:10.1001/archinte.167.3.239
 47. Pokorney SD, Simon DN, Thomas L, et al. Patients' time in therapeutic range on warfarin among US patients with atrial fibrillation: Results from ORBIT-AF registry. *Am Heart J*. 2015;170(1):141-148.e1. doi:10.1016/j.ahj.2015.03.017
 48. Samsa GP, Matchar DB, Goldstein LB, et al. Quality of anticoagulation management among patients with atrial fibrillation: results of a review of medical records from 2 communities. *Arch Intern Med*. 2000;160(7):967-973.
doi:10.1001/archinte.160.7.967
 49. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-1151.
doi:10.1056/NEJMoa0905561
 50. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-891.
doi:10.1056/NEJMoa1009638
 51. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364(9):806-817. doi:10.1056/nejmoa1007432
 52. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-992.
doi:10.1056/nejmoa1107039
 53. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093-2104.
doi:10.1056/NEJMoa1310907
 54. Ng SS, Lai NM, Nathisuwan S, et al. Comparative efficacy and safety of warfarin care bundles and novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep*.

55. Hirschl M, Kundi M. Safety and efficacy of direct acting oral anticoagulants and vitamin k antagonists in nonvalvular atrial fibrillation – a network meta-analysis of real-world data. *Vasa - Eur J Vasc Med.* 2019;48(2):134-147. doi:10.1024/0301-1526/a000746
56. Almutairi AR, Zhou L, Gellad WF, et al. Effectiveness and Safety of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analyses. *Clin Ther.* 2017;39(7):1456-1478.e36. doi:10.1016/j.clinthera.2017.05.358
57. Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, Vemmos K, Michel P, Lip GYH. Real-World Setting Comparison of Nonvitamin-K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Vitamin-K Antagonists for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2017;48(9):2494-2503. doi:10.1161/STROKEAHA.117.017549
58. Sterne JAC, Bodalia PN, Bryden PA, et al. Oral anticoagulants for primary prevention, treatment and secondary prevention of venous thromboembolic disease, and for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess.* 2017;21(9):1-386. doi:10.3310/hta21090
59. Lip GYH, Keshishian A, Li X, et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *Stroke.* 2018;49(12):2933-2944. doi:10.1161/STROKEAHA.118.020232
60. Steiner T, Weitz JI, Veltkamp R. in the Era of Reversal Agents. Published online 2017:1432-1437. doi:10.1161/STROKEAHA.116.013343
61. Kuramatsu JB, Sembill JA, Huttner HB. Reversal of oral anticoagulation in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Crit Care.* 2019;23(1):206. doi:10.1186/s13054-019-2492-8
62. Steiner T, Weitz JI, Veltkamp R. Anticoagulant-Associated Intracranial Hemorrhage in the Era of Reversal Agents. *Stroke.* 2017;48(5):1432-1437. doi:10.1161/STROKEAHA.116.013343

63. Schlunk F, Greenberg SM. The Pathophysiology of Intracerebral Hemorrhage Formation and Expansion. Schlachetzki F, ed. *Transl Stroke Res*. 2015;6(4):257-263. doi:10.1007/s12975-015-0410-1
64. Caplan LR. Caplan's Stroke. In: *Caplan's Stroke A Clinical Approach*. 5th ed. Cambridge University Press; 2016:477-510.
<https://www.cambridge.org/gr/academic/subjects/medicine/neurology-and-clinical-neuroscience/caplans-stroke-clinical-approach-5th-edition?format=HB&isbn=9781107087293>
65. Dowlathshahi D, Butcher KS, Asdaghi N, et al. Poor prognosis in warfarin-associated intracranial hemorrhage despite anticoagulation reversal. *Stroke*. 2012;43(7):1812-1817. doi:10.1161/STROKEAHA.112.652065
66. Flibotte JJ, Hagan N, O'Donnell J, Greenberg SM, Rosand J. Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2004;63(6):1059-1064. doi:10.1212/01.WNL.0000138428.40673.83
67. Cucchiara B, Messe S, Sansing L, Kasner S, Lyden P, CHANT Investigators. Hematoma growth in oral anticoagulant related intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2008;39(11):2993-2996. doi:10.1161/STROKEAHA.108.520668
68. Flaherty ML, Tao H, Haverbusch M, et al. Warfarin use leads to larger intracerebral hematomas. *Neurology*. 2008;71(14):1084-1089.
doi:10.1212/01.wnl.0000326895.58992.27
69. Purrucker JC, Haas K, Rizos T, et al. Early Clinical and Radiological Course, Management, and Outcome of Intracerebral Hemorrhage Related to New Oral Anticoagulants. *JAMA Neurol*. 2016;73(2):169-177.
doi:10.1001/jamaneurol.2015.3682
70. Foerch C, Lo EH, van Leyen K, Lauer A, Schaefer JH. Intracerebral Hemorrhage Formation Under Direct Oral Anticoagulants. *Stroke*. 2019;50(4):1034-1042. doi:10.1161/STROKEAHA.118.023722
71. Samarasekera N, Fonville A, Lerpiniere C, et al. Influence of intracerebral hemorrhage location on incidence, characteristics, and outcome: Population-based study. *Stroke*. 2015;46(2):361-368.

72. Poon MTC, Fonville AF, Al-Shahi Salman R. Long-term prognosis after intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(6):660-667. doi:10.1136/jnnp-2013-306476
73. Eckman MH, Rosand J, Knudsen KA, Singer DE, Greenberg SM. Can patients be anticoagulated after intracerebral hemorrhage? A decision analysis. *Stroke*. 2003;34(7):1710-1716. doi:10.1161/01.STR.0000078311.18928.16
74. Pezzini A, Grassi M, Paciaroni M, et al. Antithrombotic medications and the etiology of intracerebral hemorrhage MUCH-Italy. *Neurology*. 2014;82(6):529-535. doi:10.1212/WNL.0000000000000108
75. Sacco S, Marini C, Toni D, Olivieri L, Carolei A. Incidence and 10-year survival of intracerebral hemorrhage in a population-based registry. *Stroke*. 2009;40(2):394-399. doi:10.1161/STROKEAHA.108.523209
76. Frontera JA, Lewin JJ, Rabinstein AA, et al. Guideline for Reversal of Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage: A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. *Neurocrit Care*. 2016;24(1):6-46. doi:10.1007/s12028-015-0222-x
77. Hung A, Singh S, Tait RC. A prospective randomized study to determine the optimal dose of intravenous vitamin K in reversal of over-warfarinization. *Br J Haematol*. 2000;109(3):537-539. doi:10.1046/j.1365-2141.2000.02001.x
78. Lubetsky A, Hoffman R, Zimlichman R, et al. Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate (Octaplex) for rapid reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res*. 2004;113(6):371-378. doi:10.1016/j.thromres.2004.04.004
79. Brott T, Broderick J, Kothari R, et al. Early Hemorrhage Growth in Patients With Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 1997;28(1):1-5. doi:10.1161/01.STR.28.1.1
80. Huttner HB, Schellinger PD, Hartmann M, et al. Hematoma growth and outcome in treated neurocritical care patients with intracerebral hemorrhage related to oral anticoagulant therapy: comparison of acute treatment strategies

- using vitamin K, fresh frozen plasma, and prothrombin complex concentrates. *Stroke*. 2006;37(6):1465-1470. doi:10.1161/01.STR.0000221786.81354.d6
81. Ivascu FA, Howells GA, Junn FS, Bair HA, Bendick PJ, Janczyk RJ. Rapid warfarin reversal in anticoagulated patients with traumatic intracranial hemorrhage reduces hemorrhage progression and mortality. *J Trauma*. 2005;59(5):1131-1137; discussion 1137-9. doi:10.1097/01.ta.0000189067.16368.83
 82. Parry-Jones AR, Di Napoli M, Goldstein JN, et al. Reversal strategies for vitamin K antagonists in acute intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol*. 2015;78(1):54-62. doi:10.1002/ana.24416
 83. Frontera JA, Gordon E, Zach V, et al. Reversal of coagulopathy using prothrombin complex concentrates is associated with improved outcome compared to fresh frozen plasma in warfarin-associated intracranial hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2014;21(3):397-406. doi:10.1007/s12028-014-9972-0
 84. Menzin J, White LA, Friedman M, et al. Factors associated with failure to correct the international normalised ratio following fresh frozen plasma administration among patients treated for warfarin-related major bleeding. An analysis of electronic health records. *Thromb Haemost*. 2012;107(4):662-672. doi:10.1160/TH11-09-0646
 85. Sarode R, Milling TJ, Refaai MA, et al. Efficacy and Safety of a 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate in Patients on Vitamin K Antagonists Presenting With Major Bleeding. *Circulation*. 2013;128(11):1234-1243. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002283
 86. Goldstein JN, Refaai MA, Milling TJ, et al. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 2015;385(9982):2077-2087. doi:10.1016/S0140-6736(14)61685-8
 87. Lee SB, Manno EM, Layton KF, Wijidicks EFM. Progression of warfarin-associated intracerebral hemorrhage after INR normalization with FFP.

88. Steiner T, Poli S, Griebel M, et al. Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial. *Lancet Neurol*. 2016;15(6):566-573. doi:10.1016/S1474-4422(16)00110-1
89. Bower MM, Sweidan AJ, Shafie M, Atallah S, Groysman LI, Yu W. Contemporary Reversal of Oral Anticoagulation in Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2019;50(2):529-536. doi:10.1161/STROKEAHA.118.023840
90. Guest JF, Watson HG, Limaye S. Modeling the cost-effectiveness of prothrombin complex concentrate compared with fresh frozen plasma in emergency warfarin reversal in the United Kingdom. *Clin Ther*. 2010;32(14):2478-2493. doi:10.1016/j.clinthera.2011.01.011
91. Yin EB, Tan B, Nguyen T, et al. Safety and Effectiveness of Factor VIII Inhibitor Bypassing Activity (FEIBA) and Fresh Frozen Plasma in Oral Anticoagulant-Associated Intracranial Hemorrhage: A Retrospective Analysis. *Neurocrit Care*. 2017;27(1):51-59. doi:10.1007/s12028-017-0383-x
92. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2008;358(20):2127-2137. doi:10.1056/NEJMoa0707534
93. Christensen H, Cordonnier C, Kørsv J, et al. European Stroke Organisation Guideline on Reversal of Oral Anticoagulants in Acute Intracerebral Haemorrhage. *Eur Stroke J*. 2019;4(4):294-306. doi:10.1177/2396987319849763
94. Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46(7):2032-2060. doi:10.1161/STR.0000000000000069
95. Dabi A, Koutrouvelis AP. Reversal Strategies for Intracranial Hemorrhage Related to Direct Oral Anticoagulant Medications. *Crit Care Res Pract*.

96. Bouillon K, Bertrand M, Maura G, Blotière P-O, Ricordeau P, Zureik M. Risk of bleeding and arterial thromboembolism in patients with non-valvular atrial fibrillation either maintained on a vitamin K antagonist or switched to a non-vitamin K-antagonist oral anticoagulant: a retrospective, matched-cohort study. *Lancet Haematol.* 2015;2(4):e150-9. doi:10.1016/S2352-3026(15)00027-7
97. Strein M, May S, Brophy GM. Anticoagulation reversal for intracranial hemorrhage in the era of the direct oral anticoagulants. *Curr Opin Crit Care.* 2020;26(2):1. doi:10.1097/MCC.0000000000000706
98. Christos S, Naples R. Anticoagulation Reversal and Treatment Strategies in Major Bleeding: Update 2016. *West J Emerg Med.* 2016;17(3):264-270. doi:10.5811/westjem.2016.3.29294
99. Zhou W, Zorn M, Nawroth P, et al. Hemostatic therapy in experimental intracerebral hemorrhage associated with rivaroxaban. *Stroke.* 2013;44(3):771-778. doi:10.1161/STROKEAHA.112.675231
100. Zhou W, Schwarting S, Illanes S, et al. Hemostatic therapy in experimental intracerebral hemorrhage associated with the direct thrombin inhibitor dabigatran. *Stroke.* 2011;42(12):3594-3599. doi:10.1161/STROKEAHA.111.624650
101. Kumar R, Smith RE, Henry BL. A Review of and Recommendations for the Management of Patients with Life-Threatening Dabigatran-Associated Hemorrhage. *J Intensive Care Med.* 2015;30(8):462-472. doi:10.1177/0885066614527417
102. Singh T, Maw TT, Henry BL, et al. Extracorporeal therapy for dabigatran removal in the treatment of acute bleeding: A single center experience. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(9):1533-1539. doi:10.2215/CJN.01570213
103. Monroe DM, Hoffman M, Oliver JA, Roberts HR. Platelet activity of high-dose factor VIIa is independent of tissue factor. *Br J Haematol.* 1997;99(3):542-547. doi:10.1046/j.1365-2141.1997.4463256.x
104. Perzborn E, Heitmeier S, Laux V, Buchmüller A. Reversal of rivaroxaban-

- induced anticoagulation with prothrombin complex concentrate, activated prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII in vitro. *Thromb Res.* 2014;133(4):671-681. doi:10.1016/j.thromres.2014.01.017
105. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al. Efficacy and Safety of Recombinant Activated Factor VII for Acute Intracerebral Hemorrhage. *N Engl J Med.* 2008;358(20):2127-2137. doi:10.1056/nejmoa0707534
 106. Steiner T, Köhrmann M, Schellinger PD, Tsivgoulis G. Non-Vitamin K Oral Anticoagulants Associated Bleeding and Its Antidotes. *J stroke.* 2018;20(3):292-301. doi:10.5853/jos.2018.02250
 107. Franchini M, Lippi G. Prothrombin complex concentrates: an update. *Blood Transfus.* 2010;8(3):149-154. doi:10.2450/2010.0149-09
 108. Marlu R, Hodaj E, Paris A, et al. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban: a randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb Haemost.* 2012;108(2):217-224. doi:10.1160/TH12-03-0179
 109. Majeed A, Ågren A, Holmström M, et al. Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. *Blood.* 2017;130(15):1706-1712. doi:10.1182/blood-2017-05-782060
 110. Gerner ST, Kuramatsu JB, Sembill JA, et al. Association of prothrombin complex concentrate administration and hematoma enlargement in non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-related intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol.* 2018;83(1):186-196. doi:10.1002/ana.25134
 111. Zahir H, Brown KS, Vandell AG, et al. Edoxaban effects on bleeding following punch biopsy and reversal by a 4-factor prothrombin complex concentrate. *Circulation.* 2015;131(1):82-90. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013445
 112. Schiele F, van Ryn J, Canada K, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood.* 2013;121(18):3554-3562. doi:10.1182/blood-2012-11-468207

113. Pollack C V., Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*. 2017;377(5):431-441. doi:10.1056/nejmoa1707278
114. Šinigoj P, Malmström RE, Vene N, et al. Dabigatran Concentration: Variability and Potential Bleeding Prediction In “Real-Life” Patients With Atrial Fibrillation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015;117(5):323-329. doi:10.1111/bcpt.12417
115. Connolly SJ, Milling TJ, Eikelboom JW, et al. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*. 2016;375(12):1131-1141. doi:10.1056/NEJMoa1607887
116. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med*. 2015;373(25):2413-2424. doi:10.1056/nejmoa1510991
117. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*. 2019;380(14):1326-1335. doi:10.1056/nejmoa1814051
118. Ansell JE, Bakhru SH, Laulicht BE, et al. Single-dose ciraparantag safely and completely reverses anticoagulant effects of edoxaban. *Thromb Haemost*. 2017;117(2):238-245. doi:10.1160/TH16-03-0224
119. Ansell JE, Laulicht BE, Bakhru SH, Hoffman M, Steiner SS, Costin JC. Ciraparantag safely and completely reverses the anticoagulant effects of low molecular weight heparin. *Thromb Res*. 2016;146:113-118. doi:10.1016/j.thromres.2016.07.008
120. Raval AN, Cigarroa JE, Chung MK, et al. Management of patients on Non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants in the acute care and periprocedural setting. *Circulation*. 2017;135(10):e604-e633. doi:10.1161/CIR.0000000000000477
121. Giakoumettis D, Alexiou GA, Vrachatis DA, et al. Antithrombotic Treatment Management in Patients with Intracerebral Hemorrhage: Reversal and Restart. *Curr Pharm Des*. 2017;23(9):1392-1405.

122. Poon MTC, Fonville AF, Al-Shahi Salman R. Long-term prognosis after intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(6):660-667. doi:10.1136/jnnp-2013-306476
123. Surgeon JD, Folsom AR, Longstreth WT, Shahar E, Rosamond WD, Cushman M. Risk factors for intracerebral hemorrhage in a pooled prospective study. *Stroke*. 2007;38(10):2718-2725. doi:10.1161/STROKEAHA.107.487090
124. van Etten ES, Auriel E, Haley KE, et al. Incidence of symptomatic hemorrhage in patients with lobar microbleeds. *Stroke*. 2014;45(8):2280-2285. doi:10.1161/STROKEAHA.114.005151
125. Miki K, Natori Y, Kai Y, et al. Absence of Microbleeds Reduces the Risk for Recurrent Intracerebral Hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(3):104585. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104585
126. Kongbunkiat K, Wilson D, Kasemsap N, et al. Leukoaraiosis, intracerebral hemorrhage, and functional outcome after acute stroke thrombolysis. *Neurology*. 2017;88(7):638-645. doi:10.1212/WNL.0000000000003605
127. Yamashita T, Koretsune Y, Yang Y, et al. Edoxaban vs. Warfarin in east asian patients with atrial fibrillation - An ENGAGE AF-TIMI 48 subanalysis. *Circ J*. 2016;80(4):860-869. doi:10.1253/circj.CJ-15-1082
128. Goto S, Zhu J, Liu L, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation from East Asia: A subanalysis of the apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Am Heart J*. 2014;168(3):303-309. doi:10.1016/j.ahj.2014.06.005
129. Wong KSL, Hu DY, Oomman A, et al. Rivaroxaban for stroke prevention in east Asian patients from the ROCKET AF trial. *Stroke*. 2014;45(6):1739-1747. doi:10.1161/STROKEAHA.113.002968
130. Hori M, Connolly SJ, Zhu J, et al. Dabigatran versus warfarin: Effects on ischemic and hemorrhagic strokes and bleeding in asians and non-Asians with atrial fibrillation. *Stroke*. 2013;44(7):1891-1896.

131. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med.* 1998;105(2):91-99. doi:10.1016/S0002-9343(98)00198-3
132. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J.* 2006;151(3):713-719. doi:10.1016/j.ahj.2005.04.017
133. Shireman TI, Mahnken JD, Howard PA, Kresowik TF, Hou Q, Ellerbeck EF. Development of a contemporary bleeding risk model for elderly warfarin recipients. *Chest.* 2006;130(5):1390-1396. doi:10.1378/chest.130.5.1390
134. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The euro heart survey. *Chest.* 2010;138(5):1093-1100. doi:10.1378/chest.10-0134
135. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. A New Risk Scheme to Predict Warfarin-Associated Hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(4):395-401. doi:10.1016/j.jacc.2011.03.031
136. O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, et al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2015;36(46):3258-3264. doi:10.1093/eurheartj/ehv476
137. Apostolakis S, Lane DA, Buller H, Lip GYH. Comparison of the CHADS2, CHA2DS2 -VASc and HAS-BLED scores for the prediction of clinically relevant bleeding in anticoagulated patients with atrial fibrillation: The AMADEUS trial. *Thromb Haemost.* 2013;110(5):1074-1079. doi:10.1160/TH13-07-0552
138. Chan KH, Ka-Kit Leung G, Lau KK, et al. Predictive Value of the HAS-BLED Score for the Risk of Recurrent Intracranial Hemorrhage after First Spontaneous Intracranial Hemorrhage. *World Neurosurg.* 2014;82(1-2):e219-

139. Guo Y, Zhu H, Chen Y, Lip GYH. Comparing Bleeding Risk Assessment Focused on Modifiable Risk Factors Only Versus Validated Bleeding Risk Scores in Atrial Fibrillation. *Am J Med.* 2018;131(2):185-192. doi:10.1016/j.amjmed.2017.09.009
140. Raparelli V, Proietti M, Cangemi R, Lip GYH, Lane DA, Basili S. Adherence to oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation focus on non-vitamin k antagonist oral anticoagulants. *Thromb Haemost.* 2017;117(2):209-218. doi:10.1160/TH16-10-0757
141. Rivera-Caravaca JM, Roldán V, Esteve-Pastor MA, et al. Cessation of oral anticoagulation is an important risk factor for stroke and mortality in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost.* 2017;117(07):1448-1454. doi:10.1160/TH16-12-0961
142. Li Y, Lip GYH. Anticoagulation Resumption After Intracerebral Hemorrhage. *Curr Atheroscler Rep.* 2018;20(7):32. doi:10.1007/s11883-018-0733-y
143. Gage BF, Van Walraven C, Pearce L, et al. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: Stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation.* 2004;110(16):2287-2292. doi:10.1161/01.CIR.0000145172.55640.93
144. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010;137(2):263-272. doi:10.1378/chest.09-1584
145. Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA.* 2015;313(8):824-836. doi:10.1001/jama.2015.0846
146. Nielsen PB, Larsen TB, Skjøth F, Gorst-Rasmussen A, Rasmussen LH, Lip GYH. Restarting Anticoagulant Treatment After Intracranial Hemorrhage in Patients With Atrial Fibrillation and the Impact on Recurrent Stroke, Mortality,

- and Bleeding: A Nationwide Cohort Study. *Circulation*. 2015;132(6):517-525.
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015735
147. Witt DM, Clark NP, Martinez K, et al. Risk of thromboembolism, recurrent hemorrhage, and death after warfarin therapy interruption for intracranial hemorrhage. *Thromb Res*. 2015;136(5):1040-1044.
doi:10.1016/j.thromres.2015.10.002
 148. Murthy SB, Gupta A, Merkler AE, et al. Restarting Anticoagulant Therapy After Intracranial Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2017;48(6):1594-1600. doi:10.1161/STROKEAHA.116.016327
 149. Becattini C, Sembolini A, Paciaroni M. Resuming anticoagulant therapy after intracerebral bleeding. *Vascul Pharmacol*. 2016;84:15-24.
doi:10.1016/j.vph.2016.05.012
 150. Hawryluk GWJ, Austin JW, Furlan JC, Lee JB, O'Kelly C, Fehlings MG. Management of anticoagulation following central nervous system hemorrhage in patients with high thromboembolic risk. *J Thromb Haemost*. 2010;8(7):1500-1508. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.03882.x
 151. Majeed A, Kim YK, Roberts RS, Holmström M, Schulman S. Optimal timing of resumption of warfarin after intracranial hemorrhage. *Stroke*. 2010;41(12):2860-2866. doi:10.1161/STROKEAHA.110.593087
 152. Pennlert J, Overholser R, Asplund K, et al. Optimal Timing of Anticoagulant Treatment after Intracerebral Hemorrhage in Patients with Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2017;48(2):314-320. doi:10.1161/STROKEAHA.116.014643
 153. Gurol ME. Nonpharmacological Management of Atrial Fibrillation in Patients at High Intracranial Hemorrhage Risk. *Stroke*. 2018;49(1):247-254.
doi:10.1161/STROKEAHA.117.017081
 154. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2009;374(9689):534-542. doi:10.1016/S0140-6736(09)61343-X
 155. Reddy VY, Sievert H, Halperin J, et al. Percutaneous left atrial appendage

- closure vs warfarin for atrial fibrillation a randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2014;312(19):1988-1998. doi:10.1001/jama.2014.15192
156. Holmes DR, Kar S, Price MJ, et al. Prospective randomized evaluation of the watchman left atrial appendage closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: The PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(1):1-12. doi:10.1016/j.jacc.2014.04.029
 157. Holmes DR, Doshi SK, Kar S, et al. Left Atrial Appendage Closure as an Alternative to Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Patient-Level Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(24):2614-2623. doi:10.1016/j.jacc.2015.04.025
 158. da Silva IRF, Frontera JA. Resumption of Anticoagulation After Intracranial Hemorrhage. *Curr Treat Options Neurol.* 2017;19(11). doi:10.1007/s11940-017-0477-y
 159. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart R. *Circulation.* 2019;140(2):e125-e151. doi:10.1161/CIR.0000000000000665